UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unité d'Enseignement et de Recherche d'Odontologie

Année 1971 Thèse : N° 1

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE TROISIÈME CYCLE DE SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Présentée et soutenue publiquement 16 Juin 1971

PAR

Pierre BOUSSAGOL
Docteur en Médecine
Docteur en Chirurgie-dentaire
né le 14 Octobre 1926 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Contribution à l'Étude de l'Odontogenèse
Étude expérimentale chez le Rat
au cours de la grossesse
et par la méthode des greffes

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. MARAUD, Professeur . . . . . Président

M. P. BLANQUET, Professeur . . . . . } Assesseurs
M. J. TAVERNIER, Agrégé . . . . . }
M. R.G. GUDIN, Professeur U.E.R. Odontologie . . . . . }

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543911_0038

UNIVERSITE DE BORDEAUX II

PRESIDENT : M. H. BRICAUD
VICE-PRESIDENTS : MM. R. STOLL, Cl. BERAUD, E. SICARD

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

DIRECTEUR : M. P. BENOIT
DIRECTEUR-ADJOINT : M. J. SECHET

. 0 .

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.E.R.

Professeurs 1er Grade

P. BOUSSAGOL	*Biologie et Matières fondamentales*
F. CAITUCOLI	*Biologie et Matières fondamentales*
J. DULUC	*Pathologie et Thérapeutique dentaires*
R.G. GUDIN	*Orthopédie dento-faciale*
M. LACAZEDIEU	*Dentisterie opératoire*

Professeurs 2ème Grade

J.P. BELAIR	*Dentisterie Opératoire*
G. BERTRAND	*Pathologie et thérapeutique dentaires*
Ph. BOUTONNET	*Biologie et Matières fondamentales*
G. BRUN	*Pathologie et thérapeutique*
P. BRUNET	*Pathologie et thérapeutique*
J. DARQUE	*Orthopédie dento-faciale*
R. FERRAN	*Prothèse*
Mme FOURTEAU J.	*Orthopédie dento-faciale*
P. FOURTEAU	*Prothèse*
H. HUGUET	*Dentisterie Opératoire*
J. LUSSAC	*Prothèse*
J. ROUGE	*Dentisterie Opératoire*
J. SECHET.....	*Dentisterie Opératoire*

Assistants

Mle	ARRAMON-BERDOT M.	*Prothèse*
R.	BARRAILLEY-GUENARD	*Dentisterie Opératoire*
J.	BATIFOUYE.....	*Prothèse*
J.F.	BEQUAIN	*Biologie*
A.	BOUDAT.....	*Pathologie et thérapeutique dentaires*
R.	BOUGUES.....	*Orthopédie dento-faciale*
G.	BOURGEOIS	*Dentisterie Opératoire*
P.	CALLEDE.....	*Prothèse*
J.	CASTEIGT	*Orthopédie dento-faciale*
H.	COULAUD	*Prothèse*
J.	DAVID	*Prothèse*
J.	DESPORTES	*Dentisterie Opératoire*
Ph.	DUBOURG	*Prothèse*
Mle	DUGUET J.	*Dentisterie Opératoire*
Mle	DUHART A.M.	*Orthopédie dento-faciale*
G.	DORIGNAC	*Dentisterie Opératoire*
J.P.	FABARON	*Orthopédie dento-faciale*
J.	GEOFFRION	*Prothèse*
Mle	GODARD B.	*Orthopédie dento-faciale*
N.	HOLCHAKER	*Dentisterie Opératoire*
Y.	KERMARREC	*Pathologie et thérapeutique dentaires*
J.M.	LUEZA	*Orthopédie dento-faciale*
R.	MONSEAU	*Dentisterie Opératoire*
J.	PELOTIER	*Pathologie et thérapeutique dentaires*
F.	PIERRE	*Pathologie et thérapeutique dentaires*
A.	PUJOL	*Orthopédie dento-faciale*
L.	RIVIERE	*Dentisterie Opératoire*
Y.	TAJAN	*Biologie*
J.	TARAYRE	*Prothèse*
J.C.	VERGER-PRATOUCY	*Biologie*
J.P.	VINCENT	*Dentisterie Opératoire*

AUTRES ENSEIGNANTS

P. BENOIT
J.P. BENOIT
G. COHERE
H. CORTOT
FERRON
F. FESTAL
J. GIRONET
E. JOUZIER
M. KHALEF
J. LAULAN
H. LAZARINI
LE METAYER
X.J. MICHELET
G. MOUSTARDIER
MUR
J. PACCALIN
PLAGNOL
R. QUILICHINI
J. RECHENMANN
A. SERISE
TARRAUBE

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unité d'Enseignement et de Recherche d'Odontologie

Année 1971

Thèse : N° 1

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE TROISIÈME CYCLE DE SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Présentée et soutenue publiquement 16 Juin 1971

PAR

Pierre BOUSSAGOL
Docteur en Médecine
Docteur en Chirurgie-dentaire
né le 14 Octobre 1926 à TOULOUSE (Haute-Garonne)

Contribution à l'Étude de l'Odontogenèse Étude expérimentale chez le Rat au cours de la grossesse et par la méthode des greffes

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. R. MARAUD, Professeur . . . . . Président

M. P. BLANQUET, Professeur . . . . . } Assesseurs
M. J. TAVERNIER, Agrégé . . . . . }
M. R.G. GUDIN, Professeur U.E.R. Odontologie . . . . . }

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

A la Mémoire de mon Pere

A ma Femme

A ma Mère

A toute ma famille

A Monsieur le Professeur R. MARAUD

Professeur titulaire d'Histologie et d'Embryologie
Docteur ès Sciences
Chevalier des Palmes académiques

Vous n'avez ni inspiré, ni dirigé ce travail.
Ce sont les circonstances, mais aussi l'amitié qui font que vous en êtes aujourd'hui Président.

Permettez-moi de vous exprimer ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur P. BLANQUET

Professeur de Physique nucléaire appliquée
et Radiobiologie
Pharmacien
Docteur ès Sciences Physiques
Officier des Palmes académiques
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Visiting Professor de l'Université de Californie
Berkeley - U.S.A.

C'est nous acquitter d'un bien agréable devoir que de lui exprimer notre reconnaissance pour l'amitié si bienveillante et si indulgente qu'il nous prodigue, ainsi que sa famille, depuis tant d'années.

Au Docteur Jean TAVERNIER

Maître de Conférences agrégé
Chef du Service d'Electro-Radiologie
de l'Hôpital des Enfants

Nous devons à son amitié vivement appréciée, la joie profonde de le compter parmi nos Juges.

A Monsieur R.G. GUDIN

Professeur d'Orthopédie Dento-Faciale à l'U.E.R. d'Odontologie
Docteur ès Sciences de l'Université de Paris
Docteur en Chirurgie Dentaire

Qui nous a fait l'honneur de siéger dans le Jury de notre Thèse, apportant ainsi l'appui confraternel des Sciences Odontologiques.

"CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ODONTOGENESE

ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ LE RAT

AU COURS DE LA GROSSESSE

ET PAR LA METHODE DES GREFFES"

*

A - I N T R O D U C T I O N

Si les troubles primitifs de l'ostéogénèse sont en général transitoires, et peuvent se réparer in situ, avec chaque fois un modelage physiologique soigneux des lésions, il n'en est pas de même des structures dentaires qui, perturbées au cours de leur formation, gardent de ces perturbations, une trace indélébile qui s'y inscrit comme sur un registre sans possibilité de réparation.

Les différentes parties d'une dent, s'édifient à tour de rôle dans un sens bien défini, bien ou mal, les caractères restant acquis une fois pour toutes. Les dents proviennent d'ébauches ectodermiques et mésenchymateuses tellement différenciées au départ, que l'on a pu dire des dents adultes qu'elles sont "le casier sanitaire de l'enfance".

Toutes les croissances dentaires ne se ressemblent pas. Lorsqu'il s'agit de dents à croissance limitée, comme par exemple les dents lunnaires ou les molaires des rongeurs, la dent s'édifient très lentement et une perturbation de courte durée y est le plus souvent apparente. Elle peut même ne pas s'inscrire dans les structures dentaires. Ces dents ont en effet des périodes de croissance active et de croissance ralentie ou arrêtée : si la perturbation survient pendant une phase de latence, elle peut

même ne laisser aucune trace. Au contraire, l'incisive de rat, dent à croissance continue et rapide, constitue un indicateur biologique, à la fois sensible et précis, de tous les facteurs biologiques qui peuvent affecter l'éruption, la minéralisation et la structure histologique des dents en formation. Les processus métaboliques y sont extrêmement actifs en raison de la grande vitesse d'éruption qui implique un accord parfait de tous les mécanismes de l'organogénèse.

Toute altération intéressant séparément ou conjointement les couches cellulaires formatrices, ou la matière protéique, ou la minéralisation, devient rapidement visible et suffisamment, pour être étudiée séparément. Elle pourra servir dans certaines limites bien sûr, à comprendre ce qui se passait chez l'homme lorsque des facteurs pathologiques semblables entrent en jeu.

Il nous est donc apparu intéressant d'expérimenter des produits qui viendraient troubler cette odontogénèse chez les jeunes rats et qui nous permettraient de voir quelles sont les ébauches dentaires troublées, leur devenir, leur réparation éventuelle, le degré et l'importance des troubles ainsi provoqués, et de procéder à une éventuelle extrapolation dans l'espèce humaine.

Divers travaux que nous avons réalisés antérieurement ont été en partie fondés sur la méthode de greffes intraspléniques et rénales. Ayant ainsi acquis la maîtrise de telles techniques, l'une d'elles, la greffe sous la capsule du rein, nous a paru particulièrement adaptée à l'étude du problème qui fait l'objet de ce travail, c'est-à-dire l'odontogénèse du rat, "étude qui présente le double intérêt de préciser les conditions maternelles et fœtales nécessaires à l'histogénèse normale de la dent, et qui se trouve, d'autre part, être un test commode pour apprécier les réactions des animaux aux conditions expérimentales dans lesquelles ils se trouvent placés". (SCHOUR et MASSLER).

Notre travail est donc de résoudre un problème d'ordre technique :

"Rechercher un procédé expérimental qui autorisa de très jeunes ébauches dentaires, une fois isolées, à franchir le cap du bourgeon et atteindre le stade de la "dent de chair" époque de la morphogénèse dentaire où le modèle coronaire est définitivement acquis, donc indiscutable.

La région sous-capsulaire du rein propose à la greffe expérimentale un site exceptionnel où le contact antigène-anticorps ne semble pas s'exercer".

B - H I S T O R I Q U E

Nous empruntons à Michel HERITIER l'essentiel de l'Historique qui permet de suivre l'évolution des recherches axées sur l'organogénèse dentaire.

De par leur origine embryologique et leur structure histologique, les dents des Vertébrés présentent de nombreux caractères communs. En plus d'un intérêt spéculatif pour des disciplines comme la paléontologie ou l'anatomie comparée, la morphogénèse des dents permet une meilleure compréhension de l'odontogénèse humaine.

Les travaux de SCHOUR, de SCHOUR et MASSLER, d'ADDISON et APPLETON, de BOUYSSOU, CADENAT et PLANEL, donnent l'essentiel des résultats acquis en ce qui concerne l'histogénèse dentaire chez le Rat, qu'il s'agisse des incisives ou des molaires.

Depuis très longtemps, en effet, tous les auteurs avaient cherché à préciser certaines étapes de l'organogénèse dentaire, et surtout les phénomènes généraux concernant l'induction, par le tissu épithélial, de tissu compétent mésenchymateux.

Certains, comme DALCQ, MULNARD, réussirent grâce à l'histochimie à mettre en évidence des coulées cellulaires répondant aux caractères histochimiques de l'ectomésenchyme, bien que souvent l'exploration cytochimique n'ait pas permis de mettre en évidence les inducteurs eux-mêmes.

L'embryologie expérimentale (avec ADAMS, STONE, SELLMAN) a pu, par des techniques de greffes, démontrer comment l'ectomésenchyme intervient dans la détermination initiale de l'épithélium odontogène, mais les travaux effectués parfois sur des formes larvaires risquaient de ne pas devoir être extrapolées chez les mammifères.

La nécessité s'imposait donc, pour les biologistes, de parvenir à approcher chez les Mammifères le matériel dont on désire étudier l'évolution et de le soumettre à des facteurs connus, si possible en dehors de son environnement.

Il s'agit donc, d'isoler le matériel, de le maintenir dans des conditions de survie les plus proches de la normale et de surmonter les obstacles qui peuvent empêcher d'exploiter les potentialités évolutives des tissus embryonnaires soustraits à leur milieu naturel.

C'est ainsi que deux moyens d'étude ont actuellement la faveur des chercheurs :

- La culture in vitro,
- La transplantation in vivo.

Depuis l'expérience de LEGROS et MAGITOT (1874) qui réussirent des homogreffes de germes dentaires de chiots dans le tissu sous-cutané du chien adulte, des auteurs ont tenté des transplantations d'ébauches dentaires dans les endroits les plus variés de receveurs d'espèce identiques ou différentes, découvrant peu à peu certains aspects obscurs de l'embryogénèse dentaire.

Suivant les auteurs, sont utilisés : les épiploons, le tissu cellulaire des creux axillaires, les testicules, l'encéphale même, la chambre antérieure de l'œil (qui permet de suivre, de visu, l'évolution du germe dentaire). Parfois, les greffes sont déposées contre la membrane chorio-allantoïdienne de l'œuf de poule ou même dans les ovaires de chiennes adultes.

Il faut retenir les noms de FLEMING, GLASSTONE, SZABO et SHAPIRO qui sont des précurseurs en la matière et dont les techniques ultérieures furent reprises et plus ou moins modifiées.

Parallèlement à ces expériences sur le vivant, de nombreux auteurs ont étudié les mécanismes de l'odontogénèse en utilisant des méthodes d'explantation in vitro et plus précisément de culture organotypique.

Ainsi, tout en soustrayant des ébauches dentaires à leur milieu habituel qui influence "in vivo" leur différenciation et leur croissance par une induction, une vascularisation et une innervation spécifique, mais en leur restituant un milieu adéquat qui est chimiquement connu dans les cultures, il a été permis d'observer et de déterminer chez elles des capacités intrinsèques à se développer.

Ces capacités ont été observées au niveau de deux phénomènes qui se déroulent, conjointement, mais qui doivent être envisagés sur des plans différents :

- L'un à l'échelle cellulaire, c'est la cytodifférenciation,
- L'autre à l'échelle des tissus et des formes, c'est la morphodifférenciation.

Quand il s'agit de culture organotypique d'ébauches dentaires, le problème se complique car les deux tissus en présence, ectodermique et mésenchymateux, sont habilités à une différenciation si poussée dans la

morphogénèse, que les milieux de culture, quelle que soit leur composition donnent des résultats moins probants et souvent fragmentaires. La durée limitée de ce mode d'expérimentation attire davantage l'attention sur les phénomènes cellulaires et en particulier sur ceux d'histodifférenciation, en l'absence de toute intervention vasculaire ou nerveuse et par conséquent en dehors de toute influence physiologique, immunologique et dans une certaine mesure génétique.

La survie et la croissance des ébauches sont des faits positifs mais limités.

Les phénomènes de différenciation tant cellulaire que morphogène sont plus instables et restent en grande partie tributaires du milieu de culture qui, pour certaines raisons, peut s'opposer à cette différenciation ou la freiner.

En effet, un milieu de culture éminemment riche, (NCTC 109 p. ex.) facilite grandement la prolifération cellulaire. Or cette multiplicité des mitoses, liée à la tendance à la dispersion des cellules de l'épithélium, ne favorise pas la différenciation.

Seules "des cultures au ralenti", selon l'expression de VERNE, avec température diminuée et milieu moins riche, peuvent donner une différenciation plus poussée.

Nous avons étudié, dans nos premiers travaux de recherches sur l'odontogénèse du rat en général, le développement d'ébauches dentaires dans des cultures organotypiques, où nous avons déjà expérimenté l'action des chélateurs et des antithyroïdiens, ou simplement la possibilité de morpho-différenciation de tissus odontogènes chez le fœtus de rats.

Pour les raisons qui précèdent et à cause de la nécessité de repiquages des cultures en local aseptique,

nous avons toujours préféré la simplicité et la constance des méthodes in vivo, car les greffes nous ont permis de constater une capacité d'auto-différenciation de l'ébauche dentaire, alors que cette capacité n'a pas pu être mise en évidence en culture.

Ces résultats paraissent liés à la différence entre les milieux de développement et surtout à l'absence d'influences vasculaire et nerveuse qui font évidemment défaut en culture et on peut conclure - au niveau des ébauches dentaires mises en greffes (et en cultures), qu'il ne peut y avoir de morphogénèse normale sans une cytodif - férenciation normale préalable (ceci a été prouvé par les cultures).

Mais il peut y avoir une différenciation histologique normale sans aboutissement de la morphogénèse (ceci a été démontré par des homo et hétérogreffes).

C - BUTS DES RECHERCHES

La différenciation des ébauches dentaires étant le résultat d'étroites interactions entre un épithé - lium inducteur et un mésenchyme qualifié de compétent, tout au moins en ce qui concerne les zones odontogènes d'un organisme, deux aspects de ce phénomène posent des problèmes d'interprétation et ont été nos guides dans ces recherches.

-Le premier réside dans l'apparition de lames dentaires épithéliales, généralement bistratifiées, se détachant de l'épiblaste stomodéal et s'enfonçant dans le mésenchyme sous-jacent ; cette phase constitue l'indice initial de l'organogénèse dentaire ; est-elle due à une impulsion intrinsèque propre à une zone épiblastique buccale, qui, une fois parvenue dans le mésenchyme, induit celui-ci à réagir dans une direction déterminée ? ou au contraire est-ce le mésenchyme qui récèle l'inducteur capable de provoquer la prolifération épithéliale odontogène ?

L'intérêt, alors, est de saisir le moment très court il est vrai chez nos animaux de laboratoire, durant lequel s'exerce l'action d'un inducteur précoce, c'est-à-dire de détecter l'âge auquel on explante les zones odontogènes ou les mandibules de fœtus de rats (entières ou en partie), avec des chances d'évolution normale vers une morphogénèse spéciale.

Le fait, à notre avis, de prélever les ébauches dentaires à un stade tardif quand les deux tissus (épithélial et conjonctif) sont suffisamment différenciés pour ne subir que des "empreintes" dans leur édification, ne constitue, à nos yeux, que l'étude d'accidents de parcours, et non du primum movens.

-L'autre aspect particulier de la différenciation dentaire réside dans la formation d'organes morphologiquement différents et dont l'anatomie et l'histologie révèlent une spécialisation déterminée pour une fonction particulière généralement adaptée à une espèce donnée. Il y a donc, durant la différenciation des ébauches dentaires une orientation morphogénitique vers une structure précise : il était intéressant de retrouver et de bien codifier cette évolution et d'essayer de voir ce qui pouvait la troubler, la modifier avec des substances, des corps chimiques, naturels, plausibles si l'on peut dire, et détecter, en quelque sorte, certains facteurs indispensables à l'obtention de dents normales, tels que :

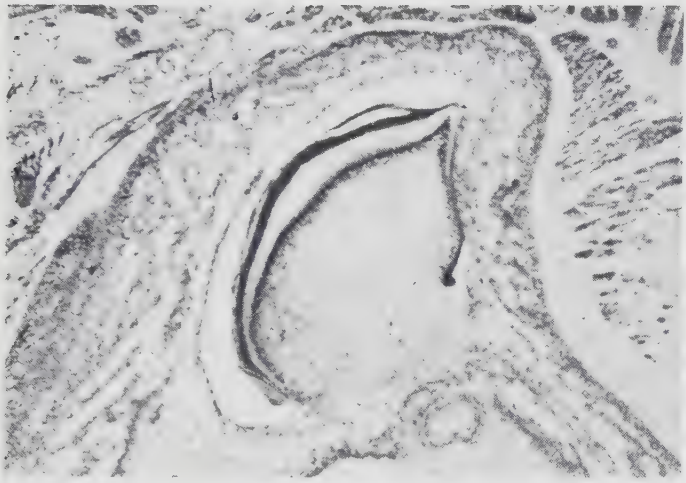
- Un milieu génétique, donc familial, donc immunologique favorable ; (c'est le cas dans les syngénésiogreffes),

- Un milieu endocrinien physiologique favorable,

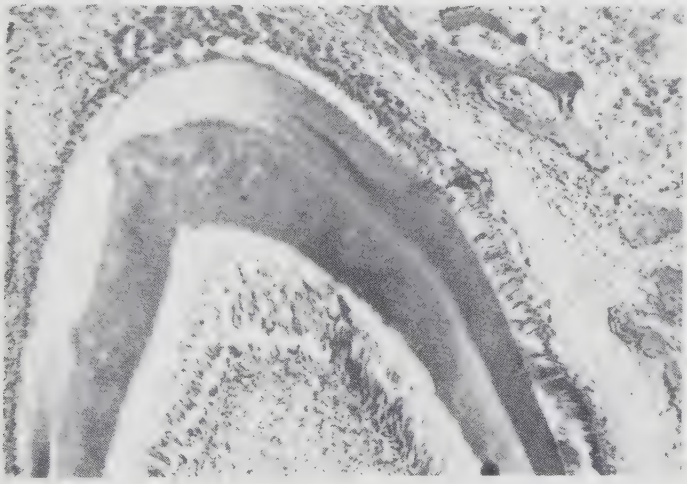
- Un milieu de greffe, de métabolisme actif et bien vascularisé.

---

cliché 1



cliché 2



cliché 3

D - MATERIEL ET METHODES

I - Nous avons, tout d'abord, vérifié si la souche de Rat utilisé reproduisait la chronologie du développement de la dentition connue chez le Rat Albinos de souche Witsar et précisée dans le tableau : (d'après FARRIS et GRIFFITH).

	Incisive	M_1	M_2	M_3
Apparition de la lame dentaire	14e jour in utero	13e jour	14e/15e jour	20e jour
Histo-différenciation des améloblastes	18e/19e jour	20e jour	21e/22e jour	8e/10e jour
Dépôt de dentine	20e/21e jour	20e/21e jour	1e / 2e jour	13e/14e jour
Dent complète	croissance continue	11e jour	13e jour	21e jour
Bifurcation des racines		14e/16e jour	16e/18e jour	24e jour
1ère apparition dans la cavité buccale	10e jour	19e jour	22e jour	35e jour
Occlusion fonctionnelle				

Cliché 1 - *Foetus de 12 jours.*
Apparition de la lame dentaire.

Cliché 2 - *Incisive de foetus à terme.*

Cliché 3 - *Molaire (M1) greffe de 35 jours.*
(12è jour in utéro jusqu'à l'accouchement
+ 29 jours après la naissance.

II - NOTRE EXPERIMENTATION S'EST DEROULEE EN PLUSIEURS TEMPS .

a / Influence de chélateurs sur des rattes gravides.

Nos expériences ont, tout d'abord, porté sur l'utilisation du Tétracémate disodique sur des rattes gestantes (EDTA des Laboratoires Laroche-Navarron) dans le but de savoir s'il est possible d'observer des troubles de l'odontogénèse chez le fœtus alors que la mère est soumise au traitement chélateur.

Le Tétracémate disodique présente la propriété d'échanger les ions Na^+ qu'il contient contre des ions Ca^{++} qu'il prélève dans le milieu ambiant. C'est un agent très actif pour priver de calcium ionique un organisme vivant, quel que soit l'état fonctionnel des glandes parathyroïdes.

LA CHELATION

DEFINITION DE LA CHELATION .

Tout acide peut se combiner à un métal pour constituer un sel, mais le composé "linéaire" ainsi formé conserve la toxicité liée au maintien de l'activité ionique du métal ; il est en outre instable.

La chélation réalise un mode de combinaison différent. Les agents chélateurs ou séquestrants, sont des corps qui possèdent la propriété de se combiner avec des ions positifs, bi ou tri valents, tels que le calcium, le cuivre, le plomb, le fer et le chrome, ou formant des complexes particulièrement stables et dépourvus de toxicité.

Ils ont cette propriété parce qu'ils contiennent dans leur molécule de l'azote ou d'autres atomes capables de donner des électrons aux métaux qui les requièrent. Le terme de "chélation"(du grec χελειν = pince) implique la formation d'un composé de structure "en anneau" dans lequel l'ion métallique capté est lié de façon spécifique aux autres atomes. Il devient partie intégrante de l'anneau et perd de ce fait ses propriétés ioniques.

Ainsi les propriétés physio-chimiques d'un métal "chélaté" sont entièrement différentes de celles des sels métalliques ou des composés organo-métalliques habituels. C'est dans ce fait que réside l'intérêt des agents chélateurs en thérapeutique, ils donnent lieu à des complexes métalliques solubles, non ionisés, non toxiques et très rapidement excrétés par le rein.

LES AGENTS CHELATEURS .

La chélation semble être un phénomène très répandu en biologie. L'hémoglobine est un exemple de composé chélaté ; sa structure est d'ailleurs très suggestive : l'atome de Fer est comme saisi, encerclé par les quatre noyaux pyrroliques. Il est également probable qu'au sein de certains complexes enzymatiques, les ions métalliques, tels que le fer, le cuivre, le cobalt, le manganèse, le vanadium, ou le zinc, soient ainsi "chélatés".

Des chélateurs artificiels ont été créés depuis une vingtaine d'années. Ils comprennent deux groupes essentiels :

- Les dérivés de l'acide éthylène diamino-tétra-acétique ou E. D. T. A.
- Les dérivés de l'acide triglycolamidique (ou amino - triacétique).

L'acide éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) occupe aujourd'hui la place principale. Acide polyaminé, chimiquement inerte (zwitter ion), très faiblement soluble dans l'eau et les solvants organiques, il forme des sels avec les cations monovalents, notamment le sodium. La solubilité de ces sels augmente au fur et à mesure que les groupements acides de l'E. D. T. A. sont neutralisés. L'E. D. T. A. ayant quatre atomes d'hydrogène remplaçables, peut donner des sels mono, di, tri et tétrasodiques, de plus en plus solubles et comme lui tous chélateurs.

L'importance pratique de l'E. D. T. A. est de former avec de nombreux métaux des complexes internes cyclisés, solubles dans l'eau et non ionisés.

LES REGLES DE LA CHELATION.

Le pouvoir de captation des agents chélateurs est influencé par de nombreux facteurs, parmi lesquels il faut retenir :

PH de la solution
Température
Affinité du métal à capter.

NOTRE EXPERIMENTATION .

1°) L'absence de toxicité des chélates est aujourd'hui entièrement établie.

En employant l'E. D. T. A. à carbone marqué. FOREMAN a démontré que l'E. D. T. A. ne subit aucune transformation dans l'organisme et qu'il est rapidement éliminé sous la forme de sel calcique. Chez le rat, 60 à 70 % du produit sont excrétés en deux heures. 90 à 95 % en six heures, et 99 % en quarante-huit heures.

2°) Les répercussions sur la calcémie.

Antoinette POPOVICI a démontré qu'au Ph physiologique chez l'homme et chez le lapin, l'ion calcium se combine avec l'E. D. T. A. pour former un complexe ne présentant aucune des propriétés physiologiques du calcium. C'est sur cette action qu'était basée notre expérience.

TECHNIQUE EXPERIMENTALE .

Le Tétracémate disodique est administré aux Rattes gestantes suivant deux modalités :

Dans le premier cas les Rattes reçoivent chaque jour une injection intramusculaire de 5 à 10 mg de Tétracémate Laroche-Navarron, du 5ème jour de la grossesse jusqu'à la naissance des petits. Le traitement est commencé au 5ème jour après la constatation du bouchon vaginal, pour éviter une éventuelle action néfaste sur l'ovo-implantation, qui chez le Rat s'effectue normalement au 6ème jour après l'insémination.

Dans le deuxième cas, les Rattes gestantes reçoivent chaque jour le Tétracémate disodique en solution, à 0, 25 % puis à 0, 50 % dans 200 cm3 d'eau de boisson, dont la teneur en carbonate de calcium ne neutralisait pas le sel de soude.

Quelques animaux sont sacrifiés peu après la parturition. L'examen histologique du tractus génital et de la glande mammaire de la mère est effectué systématiquement, de manière à déceler un trouble éventuel de l'équilibre hormonal de la grossesse.

Chaque expérience porte sur 32 rattes .

(à raison de 4 rattes par cage).

Nous avons réalisé 7 séries d'expériences :

A chaque expérience :

- 16 rattes reçoivent l'E. D. T. A. en injection I. M.

de 5 mgr pour 8 rattes,
de 10 mgr pour 8 rattes.

pendant que :

- 16 autres rattes reçoivent l'E. D. T. A. en ingestion :

200 ^{cm3} à 0, 25 % pour 8 rattes,

200 ^{cm3} à 0, 50 % pour 8 rattes,

(chaque cage de 4 rattes a à sa disposition un flacon d'E. D. T. A. en solution de 200 ^{cm3}).

Les premières expériences ont été grevées de nombreux incidents que nous avons pu corriger au fur et à mesure de l'évolution de notre travail.

Ces échecs se sont trouvés liés à des interruptions de la grossesse ; par la suite nous avons diminué le taux des avortements. Il ne semble pas qu'il faille incriminer la détérioration du produit injecté, sa conservation s'étant effectuée dans les mêmes conditions, ainsi que le rythme d'extraction du produit. Nous avons été amenés à utiliser l'administration par ingestion et les doses classiques du début ont été augmentées à peu près aux mêmes doses toxiques que lors des expériences précédentes mettant en jeu l'injection.

Dans les 2 lots de rattes.

A des temps différents de la grossesse, nous avons procédé à des prélèvements de fœtus pour étudier la formation des ébauches dentaires ou les troubles éventuels de l'odontogénèse.

Nous avons en même temps, pratiqué l'examen des différents organes (glandes endocrines et salivaires surtout, de la ratte et du fœtus), et comparaison avec des lots témoins, c'est-à-dire des rattes gravides non traitées, dont la grossesse se déroulait normalement.

Les lots de rattes gravides témoins et les lots de rattes gravides traitées ont été fécondés par les mêmes rats mâles de façon à obtenir des lignées histocompatibles.

b/ Evolution des greffes de mandibules de foetus de rats sous la capsule rénale .

Afin de mieux observer l'évolution d'un greffon mandibulaire, isolé de son environnement habituel, nous

avons procédé à des prélèvements de mandibules de fœtus de rats et nous les avons greffés sous la capsule rénale de rats adultes afin d'étudier leur développement et l'influence éventuelle de facteurs susceptibles de le perturber.

Les greffons mandibulaires sont prélevés aseptiquement sur des foetus dont l'âge exact est connu soit par la date du bouchon vaginal, soit par la mensuration des zones utérines d'insertion réalisée sous laparotomie.

Ces greffons sont plongés, extemporanément, dans du liquide de RINGER (en vue d'une dissection rapide pour les débarrasser de leurs téguments).

Dès le début de nos expériences, nous est apparue la nécessité de prendre comme sujet porte-greffe des rats, et non des rattes, d'un poids assez important, de l'ordre de 180 à 200 grs, possédant une capsule rénale suffisamment résistante pour retenir le greffon. L'importance de l'âge et du poids des rats expérimentés a pour conséquence anatomique des reins plus gros, supportant mieux l'incision, le décollement et le clivage de leur capsule. Les reins par trop petits ont une trop grande fragilité capsulaire.

Les lots de rats sont ainsi répartis :

1) - Un lot d'animaux est composé de fœtus qui poursuivent leur croissance "in utero" et présentent, quel que soit le moment où on les autopsie, une chronologie du développement de la dentition et un odontogénèse normales : les mandibules de ces fœtus serviront de témoins par rapport aux 2 autres lots.

2) - Un autre lot d'animaux comprend des rats uniquement "porte-greffes".

3) - Le dernier lot d'animaux comprend des rats "porte greffes" mais traités à l'E. D. T. A. et au P. T. U.

Pour que l'expérience portant sur ces 3 lots puisse évoluer en même temps, nous procédons de la manière suivante :

- Dans une cage de 4 rattes, sont mis, le soir, 2 rats mâles.

Le lendemain matin, la constatation de 2 bouchons vaginaux permet de marquer les rats fécondateurs d'une manière identique aux rattes.

- Une ratte verra sa grossesse se dérouler normalement jusqu'au jour de l'autopsie.

- Une deuxième ratte subira au 12ème jour de la grossesse, une prélèvement aseptique de fœtus dont on extraiera des maxillaires pour les greffer sur l'un des rats fécondateurs non traités et sur l'autre, dont on commence dès la constatation du bouchon vaginal, le traitement E. D. T. A. $^{+}$ P. T. L. ; en 12 jours aux doses que nous praquons, on peut déjà constater l'hypertrophie des thyroïdes et de l'hyperplasie de l'isthme prétrachéal.

A des dates variables, correspondant aux différents stades de l'odontogénèse (cf. tableau), on sacrifie

- La ratte gestante, dont on prélève les fœtus (pour examiner les maxillaires) ;
- Le rat porte greffe non traité

Le rat porte greffe traité.

On compare alors les mandibules (de fœtus d'âge identique) prélevés à des stades échelonnés de l'organogénèse dentaire.

Toutes ces modalités techniques supposent une expérimentation basée sur un nombre assez important d'animaux.

Au cours de ce travail, 7 expériences ont été réalisées :

- 220 à 230 gestantes, environ, ont été utilisées, ainsi que 110 à 120 rats mâles, puisque chaque expérience correspondait à 8 cages contenant 4 rattes chaque dont 2 ou 3 seulement étaient utilisées, en fait. Ce qui donne environ :

  32 rattes (
  16 rats (par expérience...
  24 à 30 fœtus (

III - TECHNIQUE OPERATOIRE .

Anesthésie :

- à l'éther ou intramusculaire = Phénergan + chlorpromazine ;
- ou intra péritonéale = Avertine.

Incision :

Sur le flanc gauche de l'animal, parallèle au gril costal, à un travers de doigt, après rasage (le côté droit a été abandonné à cause des adhérences qui ne manquaient pas de se produire avec le foie).

La rate sert de repère. Le rein est extrait de sa loge entraîné par la graisse qui l'entoure.

La capsule rénale est incisée à l'aide d'une sonde dentaire exploratrice et, à l'aide d'une spatule double, on décolle la capsule du parenchyme rénal afin de provoquer une sorte de poche sous-capsulaire dans laquelle on glisse le fragment de maxillaire - ou le maxillaire entier - : nous avons pu inclure ainsi, jusqu'à 5 explants.

En effet, les mandibules sont greffées soit partagées en deux parties égales , soit entières .

Le rein a été choisi car sa vascularisation remarquable permet une reprise rapide de croissance du greffon.

Le rein est remis dans sa loge, et, l'on suture les plans musculaires et la peau.

Les greffes requièrent,bien entendu,une asepsie rigoureuse, et l'on doit éviter, lors de la fermeture des plans cutanés et surtout sous-cutanés, d'entraîner les mésos, ou un pédicule adipeux,qui provoquent la formation d'adhérences préjudiciables à l'évolution du greffon.

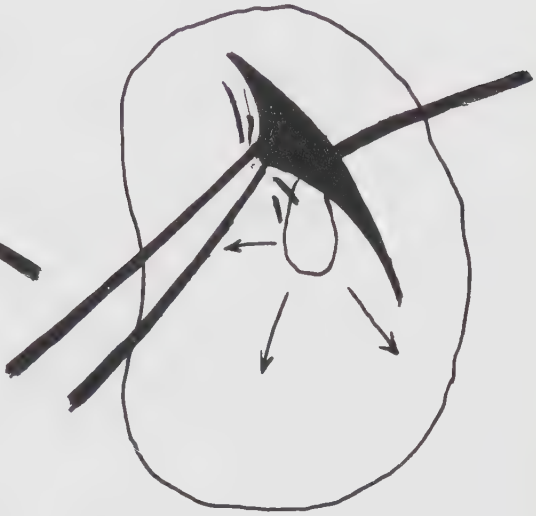
Les interventions sur le rein droit sont à proscrire formellement en raison des adhérences avec la capsule hépatique quasi inévitables, et souvent préexistantes.

La capsule périphérique conjonctive du rein est une membrane fibreuse pelliculaire, inextensible, mais facilement décollable du parenchyme rénal où affleurent des rameaux vasculaires perforants. Cette capsule n'entrave pas la croissance du greffon qui se fait aux dépens du parenchyme rénal qui est refoulé. Il n'y a à peu près jamais formation de gangue conjonctive autour du greffon ; on doit éviter de mettre des sulfamides qui risquent de provoquer de véritables "talcomes".

FIGURE 4

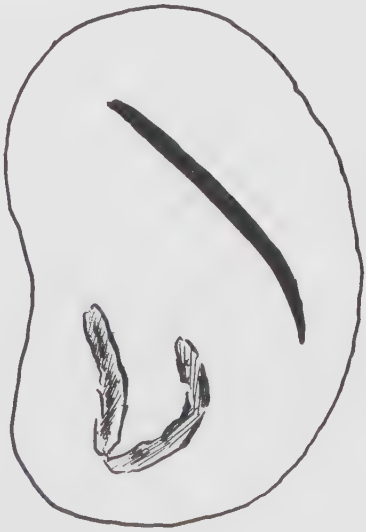
Greffe de maxillaires et chélation

Incision de la capsule rénale



Décollement de la capsule (formation d'une poche)

Mise en place du greffon maxillaire



Greffon maxillaire en place

IV - PREPARATION DES ANIMAUX PORTEURS D'EXPLANTS .

Au début de notre expérimentation nous prenions n'importe quel rat.

Il est préférable d'utiliser comme "porte-greffe" le rat fécondateur, afin d'essayer d'éliminer les phénomènes de rejet (syngénésiogreffes).

L'E. D. T. A. et le P. T. U. sont administrés aux futurs porte-greffes :

- Soit dans l'eau de boisson,
- Soit par voie intra-musculaire.

(La 1ère voie étant la plus utilisée) ?

Dans 250 cc. d'eau :

- 20 milligr. de P. T. U. (= 2 cc)
- 50 milligr. d'E. D. T. A. à 10 %

ceci, 12 à 14 jours environ avant la greffe, de manière à être déjà en présence de réactions thyroïdiennes et parathyroïdiennes au moment de l'intervention.

Pendant la durée de l'expérience, on continue à administrer chélateurs et antithyroïdiens.

V - DUREE DE L'EXPERIMENTATION .

Les animaux sont sacrifiés à des dates variables, échelonnées, correspondant à l'évolution normale d'un fœtus in utero et après accouchement.

Nous avons réussi à maintenir des greffons pendant des périodes de 30, 40, 50 jours, durées, qui recouvrent l'essentiel des stades du développement dentaire, et nous permettent d'explorer tout au long de l'odontogénèse, les éventuelles modifications provoquées par le traitement. Il nous est ainsi possible de préciser les facteurs de l'odontogénèse sur des ébauches dentaires, soustraites aux influences normales de l'organogénèse.

VI - PRELEVEMENTS - COLORATIONS .

Dans chaque lot, les zones rénales contenant les greffons sont fixées au Bouin pour l'étude histologique normale, à l'acétone glacée pour la mise en évidence histo-chimique des phosphatases alcalines, et enfin au Bouin Hollande, pour la mise en évidence des polysaccharides (technique de Mac MANUS-HOTCHKISS). Le greffon rénal, développé sur le support consistant mais plastique du rein, se prête facilement à la coupe histologique. On prélève aussi, le rein droit, pour comparaison, un fragment de foie, la glande thyroïde, coupée en séries , afin de pouvoir explorer les parathyroïdes et l'hypophyse.

Les images au niveau des greffons sont comparées à celles de mandibules de ratons témoins, du même âge, sacrifiés et préparés dans les mêmes conditions.

Après chaque intervention, il est fait un croquis du lieu de la greffe et de la disposition du greffon, afin de comparer à l'autopsie les images résultantes.

Les coupes ont été traitées par les méthodes de colorations suivantes :

- Gomori (phosphatases alcalines),
- Mac Manus - Hotchkiss,
- Hématéine - Eosine - Safran,
- Picro - Ponceau,
- Trichrome de Masson.

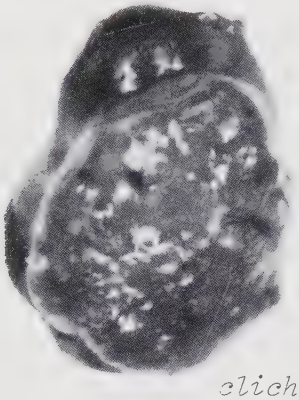
Cette dernière méthode permet une coloration très fine du tissu conjonctif, et est utilisée avec prédilection pour les pièces expérimentales et également pour certains prélèvements anatomopathologiques humains que nous avons étudiés à la lumière de nos résultats.

ASPECTS MACROSCOPIQUES DES GREFFONS

cliché 5

... de profil

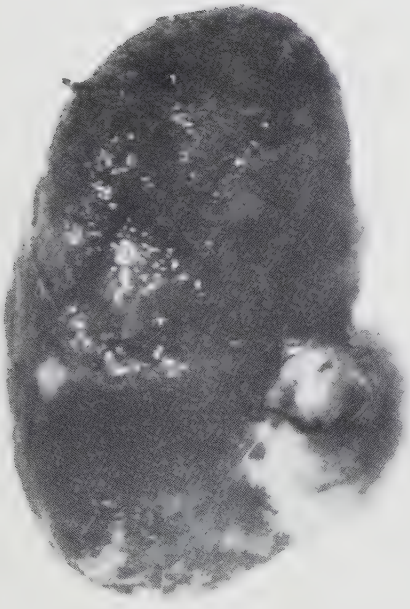
5
greffons



cliché 6

... de face

1
greffon



cliché 7

cliché 8

E - LES RESULTATS

I - INFLUENCE DES CHELATEURS SUR LES RATTES GRAVIDES .

1er lot : Les rattes gravides injectées chaque jour de Tétracémate de sodium à raison de 5 mgr . par jour supportent le traitement dans 3 cas sur 4. La grossesse arrive à son terme et les femelles mettent bas 5 à 7 fœtus macroscopiquement normaux, d'un poids moyen de 5 gr.

Les divers prélèvements effectués permettent les observations suivantes :

L'épithélium de la muqueuse vaginale est bistratifié à couche superficielle constituée de cellules hautes non mucipares. Cette image suggère l'existence d'un trouble de l'équilibre hormonal maternel dont l'état normal se traduit au moment de l'accouchement , par une reprise de la prolifération de la couche basale qui repousse dans la lumière les couches mucifères qui desquament.

Le parenchyme mammaire normalement développé est constitué d'acini ouverts en pleine activité sécrétoire.

L'examen de l'ovaire permet de constater la présence de volumineux corps jaunes dont l'aspect cytologique est normal, et de follicules en phase de croissance.

La glande thyroïde, les parathyroïdes présentent à l'examen histologique une structure normale sans apparition de lésions cytologiques.

Au niveau du foie, on constate dans un cas sur 4, l'existence de lésions nettes et nombreuses. Des plages de nécrose en voie de réorganisation sont disséminées dans toute les régions examinées. Les zones centro-lobulaires du parenchyme hépatique présentent des signes d'altérations qu'un examen après coloration au Soudan permet d'étiqueter stéatosiques.

Le rein des mêmes animaux présente,au niveau des glomérules,des lésions discrètes. On note l'existence d'une hyalinisation glomérulaire légère et diffuse.

2ème Lot : Chez les animaux qui ont reçu le chélateur dans l'eau de boisson, la grossesse a été interrompue dans la moitié des cas. L'équilibre hormonal n'est pas troublé, si l'on en juge d'après l'aspect histologique des effecteurs vaginaux et mammaires. Mais l'aspect histologique du parenchyme hépatique est anormal. Les cellules présentent un cytoplasme clair : l'aspect général est celui d'une stéatose.

Les coupes des ébauches dentaires des ratons, dont la mère a reçu le tétracémate disodique en injections, ne permettent pas de mettre en évidence l'existence de troubles de l'odontogénèse tant au niveau des incisives qu'au niveau des ébauches de molaires.

La coloration standard à l'hématéine éosine donne une image normale de la couche des améloblastes et des odontoblastes qui semblent dans tous les cas présenter des signes d'activité. La coloration selon Mac Manus Hotchkiss permet de constater l'existence de réactions Mac Manus positives au niveau de la mandibule et au niveau des follicules dentaires. La technique de Gomori, de mise en évidence de la phospho-monoestérase alcaline, permet d'affirmer que les améloblastes et les odontoblastes présentent une activité phosphatasique alcaline intense, tant au niveau des noyaux cellulaires qu'au niveau du cytoplasme, ce qui laisse supposer que leur physiologie n'est pas troublée.

La glande thyroïde et les parathyroïdes présentent une morphologie normale tant au point de vue cytologique qu'au point de vue structural.

Chez les ratons dont la mère a reçu le Tétracémate disodique en solution dans son eau de boisson, on constate un trouble du développement général.

L'image histologique des ébauches dentaires permet de constater l'absence de mitoses au niveau de la couche des améloblastes des incisives et l'existence d'un net affaiblissement de la réaction de Gomori.

Il reste à savoir si ces résultats ne sont pas dûs simplement à la toxicité du produit qui semble se manifester davantage lorsqu'il est administré par voie buccale, et troubler de façon intense l'état général de la mère. L'étude de la croissance des greffons dans les mêmes conditions de traitement des animaux porte-greffes doit donner une réponse à ce problème. Ce fut le deuxième temps de notre expérimentation.

II - GREFFES DE MANDIBULES DE FŒTUS DE RATS SOUS LA CAPSULE RENALE .

1/ Animaux témoins "porte-greffes", non "traités".

Aspect macroscopique : la boursoufflure autour du greffon est volumineuse, noyant ce dernier dans ce qui paraît être de prime abord, un magma réactionnel ; cela résulte du fait que le plus souvent, malgré une dissection que l'on estime minutieuse (ou parfois volontairement), beaucoup de tissus ou de glandes se sont remarquablement développés, histodifférenciés en même temps que le greffon (glandes salivaires, poils, etc...).

Aspect microscopique : la mandibule de ces fœtus témoins présente une évolution normale dans le temps et dans l'espace : l'évolution des incisives et des molaires ne subit pratiquement aucune fluctuation, qu'elles aient été soit isolées, disséquées de leur zone présomptive sur la mandibule de fœtus, soit incluses à leur place normale intramandibulaire.

Il y a morpho-différenciation :

de l'épithélium buccal (généralement très kératinisé, et pouvant, parfois, même en pleine normalité , provoquer des formations vacuolaires adjacentes),

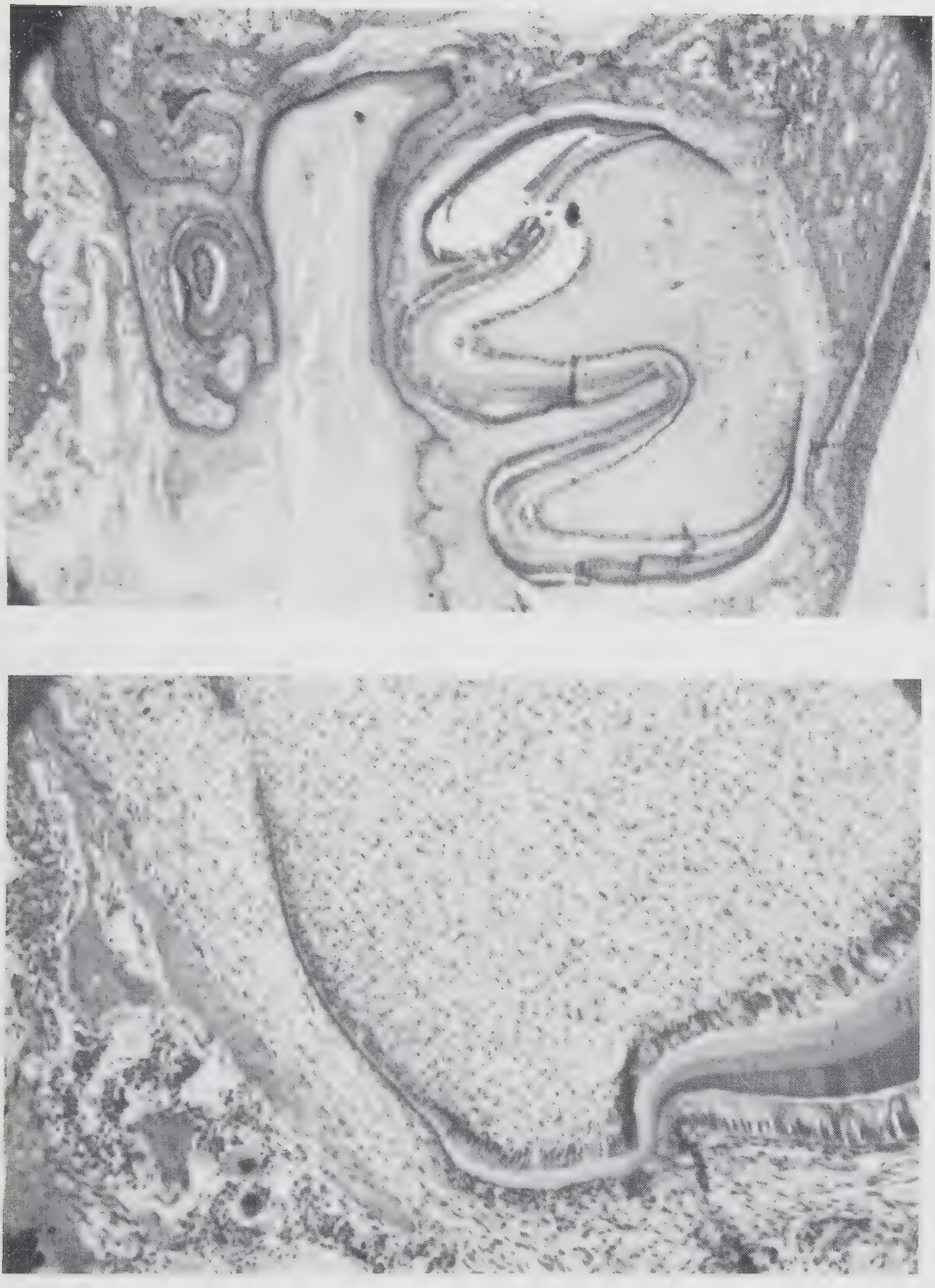
d'une incisive, d'une molaire (ou les deux),

de l'os alvéolaire, toujours très précocement développé, bien vascularisé, littéralement collé au parenchyme rénal, ou le pénétrant fortement.

Cliché 9

Incisive et molaire

Molaire - Os alvéolaire - Annexe S
(M1 - 14 jours après la naissance)



cliché 9

Il est remarquable de constater que l'os alvéolaire semble évoluer pour son propre compte : très souvent, dans les homogreffes (et même les hétérogreffes), si l'on constate une absence de développement dentaire, ou la présence d'un tissu de granulation, d'une dégénérescence hyaline, des formations kystiques, on observe toujours la présence de l'os alvéolaire bien différencié, généralement avoisinant le parenchyme rénal : des ostéoblastes en nombre important ont élaboré des travées d'ostéine ± confluentes.

En outre, les images présentées par le cartilage de Meckel, lorsqu'il est observé, attestent de sa remarquable adaptation à ce milieu.

Des éléments glandulaires entraînés lors d'inclusions d'hémimaxillaires (au cours de dissections larges) différencient les structures acineuses de glandes salivaires et présentent un aspect parfaitement fonctionnel.

Enfin, des annexes pileuses, situées dans le futur tissu cellulaire sous-cutané, à côté de l'os alvéolaire, sont la traduction d'une dissection large.

Au cours de ces expérimentations, le problème de la morpho et de la cytodifférenciation domine cette étude de la croissance du germe dentaire chez le Rat. Sa complexité contraint parfois à dissocier des phases du développement qui évoluent pourtant simultanément, et à les examiner isolément.

Il est en effet des périodes où la transformation morphologique de l'ensemble de l'ébauche à partir des diverses invaginations épithéliales est plus manifeste et apparente, et l'emporte de ce fait sur les phénomènes cellulaires eux-mêmes. Il n'en reste pas moins que les phénomènes physiques et chimiques, donc physiologiques, qui accompagnent la différenciation cellulaire sont déjà déterminés ou en cours de l'être au moment de la prise de forme des tissus où sont intégrées ces cellules. Par conséquent

toute distinction fondamentale entre les deux sortes de différenciations, morphologique et physiologique, peut paraître purement artificielle.

Le développement des ébauches dentaires prélevées très tôt (10ème jour... 11ème jour) apparaît normal dans les premières phases de différenciation morphologique lorsqu'il s'agit d'homo-greffes. Il se poursuit moins normalement dans les phases suivantes d'élaboration organique et de minéralisation. L'âge des explants intervient évidemment dans ces résultats : des explants plus âgés (14 jours ou même 15) donnent des stades définitifs plus conformes. Cette fragilité des explants peut être due à l'intervalle de temps qui sépare la phase d'imbibition de celle de la vascularisation proprement dite du greffon.

Cependant des explants très jeunes (11 j. p. c.) peuvent se développer tout à fait normalement si l'on fait jouer des conditions familiales particulières (syngénésiogreffes). Dans ce dernier cas, une capacité d'autodifférenciation du germe dentaire en greffe semble probable à partir des zones présomptives.

2 / Animaux "porte-greffes" traités par le P. T. U. et l'E. D. T. A. (cf. 29)

Trois cas se présentent :

a) Il peut y avoir dans certains cas une cytodifférenciation normale des améloblastes et des odontoblastes. Bien que n'ayant pas l'ampleur d'une greffe témoin, il peut y avoir aussi une histodifférenciation assez poussée pour certains tissus, mais on note, alors, un retard important dans la chronologie des ébauches dentaires.

On constate la présence d'os alvéolaire, mal différencié, moins dense, plus lacunaire, entouré d'infiltrats

cellulaires qui, sans être inflammatoires, peuvent donner l'impression de réactions de type allergique (lymphocytes-plasmocytes).

Il y a apparition de dentine, jamais très épaisse ; la démarcation (normalement accentuée même avec des colorations classiques) entre la dentine et la prédentine est à peine accusée, comme si une moindre minéralisation était parvenue, avec peine, à recouvrir la trame organique collagénique.

Il n'a été observé que très rarement un dépôt d'émail. Ce fait est normal dans une odontogénèse de n'importe quelle espèce. En effet, si un épithélium est inducteur d'un mésenchyme à capacité odontogène, il ne fournira de l'émail (protecteur) qu'en fonction d'une certaine épaisseur de dentine à recouvrir. D'ailleurs, les aspects cytologiques sont évocateurs d'une certaine inertie : les améloblastes ont un noyau presque au milieu de la cellule montrant, ainsi, qu'il n'y a pas eu de change - ment de polarité nucléaire (aspect de préaméloblaste) , c'est-à-dire que le noyau n'a pas gagné, au moment présumé de la sécrétion, la partie de la cellule opposée au pôle sécrétoire, voisine du stratum intermedium, lequel ne présente pas non plus la densité cellulaire souhaitable et l'équipement enzymatique nécessaire à une phase présécutoire.

N. B. Tous ces cas concernent des syngénésiogreffes ayant une durée d'expérimentation de 30 jours, au moins.

Dans les cultures organotypiques où nous avions expérimenté des chélateurs ou des anthyroïdiens, ou simplement étudié la possibilité de morphodifférenciation de tissus odontogènes chez le fœtus de rat, nous avions ob - servé des aspects similaires : il y a généralement sécrétion de dentine mal minéralisée, sans sécrétion d'émail, avec, souvent, une hypoplasie du tissu épithélial, qui semble conserver son pouvoir inducteur, mais p e r d r e un

pouvoir sécrétoire. Ces résultats négatifs consistent en des arrêts du développement, donc de la différenciation en général, par disparition de certains éléments de l'éabauche épithéliale, en particulier du reticulum stellaire. Ces aspects ont été retrouvés dans le 2ème cas étudié .

b) On peut observer une cytodifférenciation des améloblastes et des odontoblastes, mais malgré la seule pratique des syngénésiogreffes, il y a anarchie dans l'histodifférenciation.

On constate tout d'abord une véritable hyperplasie désordonnée de la couche des améloblastes, mais il n'y a jamais sécrétion d'émail. L'aspect typique, alors, est celui que l'on retrouve, en anatomie pathologique, dans les images d'améloblastome simple où la composante épithéliale l'emporte sur la participation mésenchymateuse.

Les odontoblastes, généralement mieux disposés à la périphérie d'une papille mésenchymateuse à structure lache, arrivent à produire de la dentine en certains points de pulpe différenciée. Ailleurs, ces mêmes odontoblastes prennent une allure quasi syncytiale par leur pôle nucléaire, telle que nous avons pu l'observer aussi, en cultures, in vitro, autour d'une pulpe peu développée et peu vascularisée.

Fréquemment, nous avons pu constater que l'aspect du greffon acquiert une complexité supplémentaire dans l'histodifférenciation :

- les améloblastes sont mieux rangés que dans le cas précédent, en ce sens qu'ils ne présentent qu'une seule couche cellulaire, mais ils semblent moins hauts, moins cylindriques, presque cuboïdes ; le stratum intermedium existe, ainsi que le reticulum stellaire, mais l'allure définitive de l'ensemble épithélial est celui d'un "nodule épithélial" classique, tel qu'on le rencontre dans les "améloblastomes dysodontoplastiques".

P L A N C H E I

ACTION DES CHELATEURS ET DES ANTITHYROIDIENS

(E D T A) (P T U)

Cliché 10 - *Incisive de foetus à terme.*

Cliché 11 - *Incisive après 35 jours de greffe.*
Sécrétion de dentine.
Pas de dépôt d'émail.
Disparition de la pulpe dentaire.

Cliché 12 - *Incisive après 55 jours de greffe.*
Ici, sécrétion d'émail,
hémorragies pulpaires.

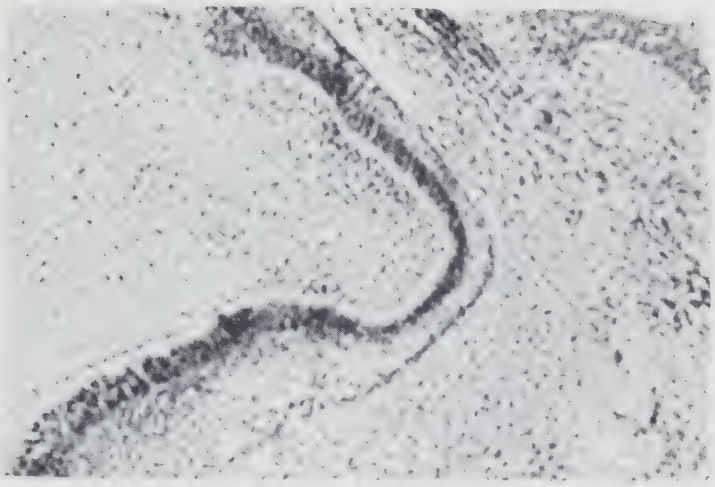
P L A N C H E II

Cliché 15 - *lire : molaire*

P L A N C H E III

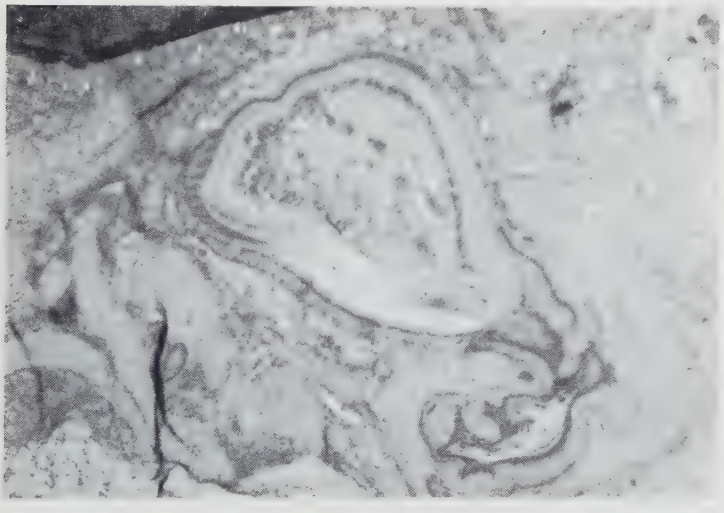
Cliché 16 - *lire : incisive*

Cliché 18 - *lire : molaire*



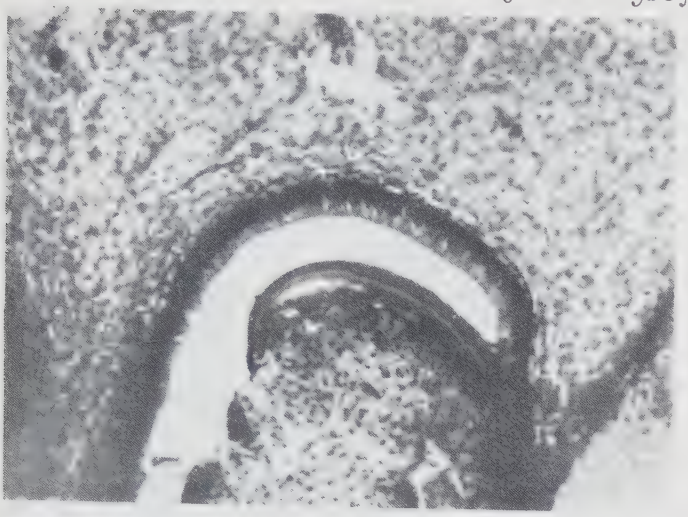
cliché 10

cliché 11

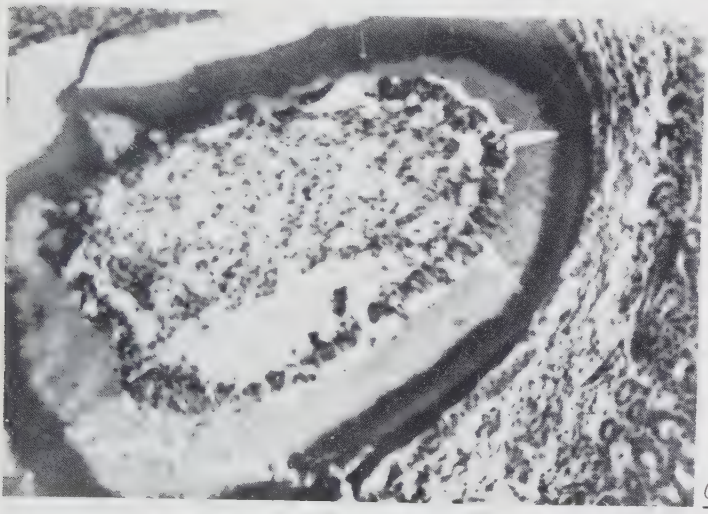


cliché 12

ACTION TEMOIN = 30ème jour de greffe



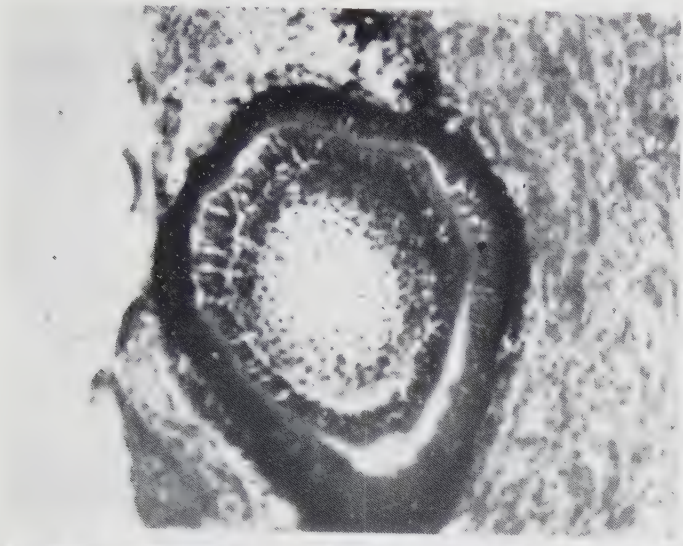
Cliché 13 - Molaire



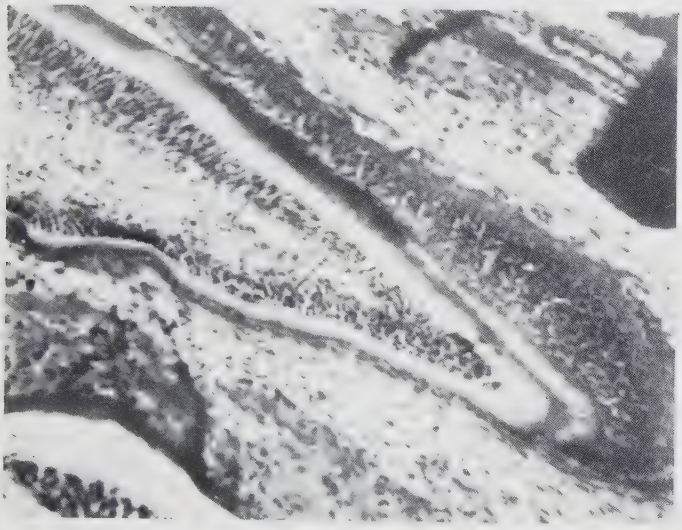
Cliché 14 - Incisive

Cliché 15 - Incisive

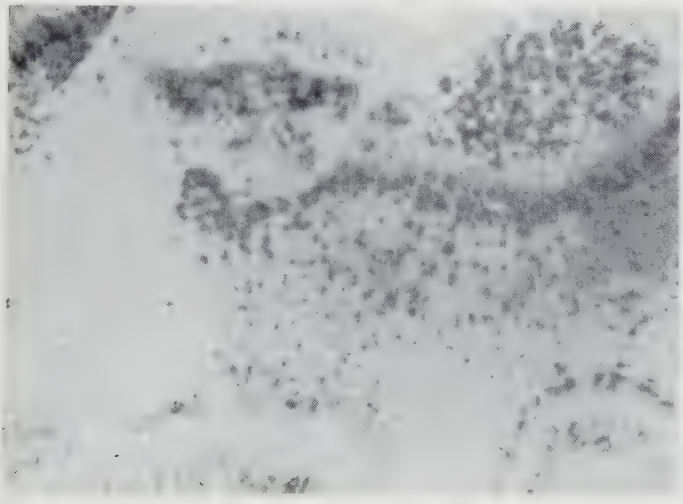
MANDIBULE"TRAITEE" = 30ème jour de greffe



Cliché 16 - *Molaire*



Cliché 17 - *Incisive*



Cliché 18 - *Incisive*

c) Les formations kystiques. (cf. 29)

Au cours de l'expérimentation, des formations anormales, liées à l'ébauche dentaire ou indépendantes d'elles, ont été constatées (seules les premières sont intéressantes).

Ce sont des formations d'allure kystique histologiquement confirmée (liquidienne ou kératinique). Elles sont observées à peu près constamment dans des conditions diverses :

- lorsque les greffons sont prélevés chez des fœtus trop jeunes (avant le 12ème jour in utero),
- lorsque, par mesure d'asepsie des sulfamides en poudre sont mis, dans la plaie, en fin d'intervention, produisant, alors, talcomes ou hématomes,
- lorsqu'il s'agit d'homogreffes,
- lorsque l'E. D. T. A. et le P. T. U. sont administrés en trop grande quantité.

Est-ce qu'il se produit alors une induction intertissulaire défaillante, par modification hormonale du milieu, aggravée par la chélation, par modification de l'environnement (ici le parenchyme rénal) ?

La conséquence est un arrêt de la différenciation, ou au contraire une dédifférenciation et évolution vers un épiblaste stomodéal. Dans les images d'odonto - me améloblastique, la muqueuse buccale (en continuité avec la couche d'améloblastes) ne présente pas l'habituel aspect d'épithélium d'allure adamantine avec ses cellules d'aspect vacuolaires et chargées en fait de glycogène.

L'épithélium réalise des assises pavimenteuses stratifiées de type malpighien dont les couches les plus externes contiennent des cellules riches en grains de kératohyaline.

Cet épaississement de l'épithélium s'effectue la plupart du temps sous forme d'une masse anarchique ou sphérique au sein de laquelle se constitue fréquemment une poche kystique arrondie qui se comble de lamelles kératinisées disposées en couches régulières . D'autres formations kystiques, dont la lumière est optiquement vide, atteignent parfois de grandes proportions et évoquent certaines formations pathogènes attribuées aux débris épithéliaux, c'est-à-dire des Kystes rappelant les Kystes folliculaires primordiaux issus soit de la lame dentaire, soit du bourgeon dentaire, dont la paroi est au plus bistratifiée.

Sur des images histologiques particulièrement évocatrices, nous avons pu observer sur la même lame histologique :

Une formation kystique avec :

- un épithélium pavimenteux stratifié et abondamment kératinisé,
- des annexes pileuses,
- des annexes glandulaires.

Une autre formation kystique optiquement vide avec un épithélium bistratifié non kératinisé rattaché à un fragment d'épithélium buccal de type adamantin.

De l'os alvéolaire constitué de longues et larges bandes d'osséine.

Il n'y avait aucune trace d'ébauches dentaires ou même de tissus odontogènes au stade de la cytodifférenciation.

Devant l'image de différenciation malpighienne dotée de ses annexes pileuses et glandulaires, il ne pouvait s'agir d'un fragment d'ectoblaste, comme cela aurait pu se produire dans une dissection assez grossière des mandibules de fœtus, car on pouvait suivre le contour de la paroi kystique.

Des auteurs ont montré que les cellules basales épidermiques peuvent contenir côte à côte des dispositions différentes, par exemple, celle de former de la kératine et du mucus.

Ils pensent que "les cellules, même si elles sont dans des états engagés du développement, peuvent être déterminées à changer profondément les dispositions fonctionnelles qu'elles déploient normalement. Mais comme les diverses activités en puissance dans ces cellules ne peuvent agir en même temps, un équilibre préférentiel tend à s'établir.

Cette stabilité de développement des cellules est conditionnée :

- par le génome d'une part,

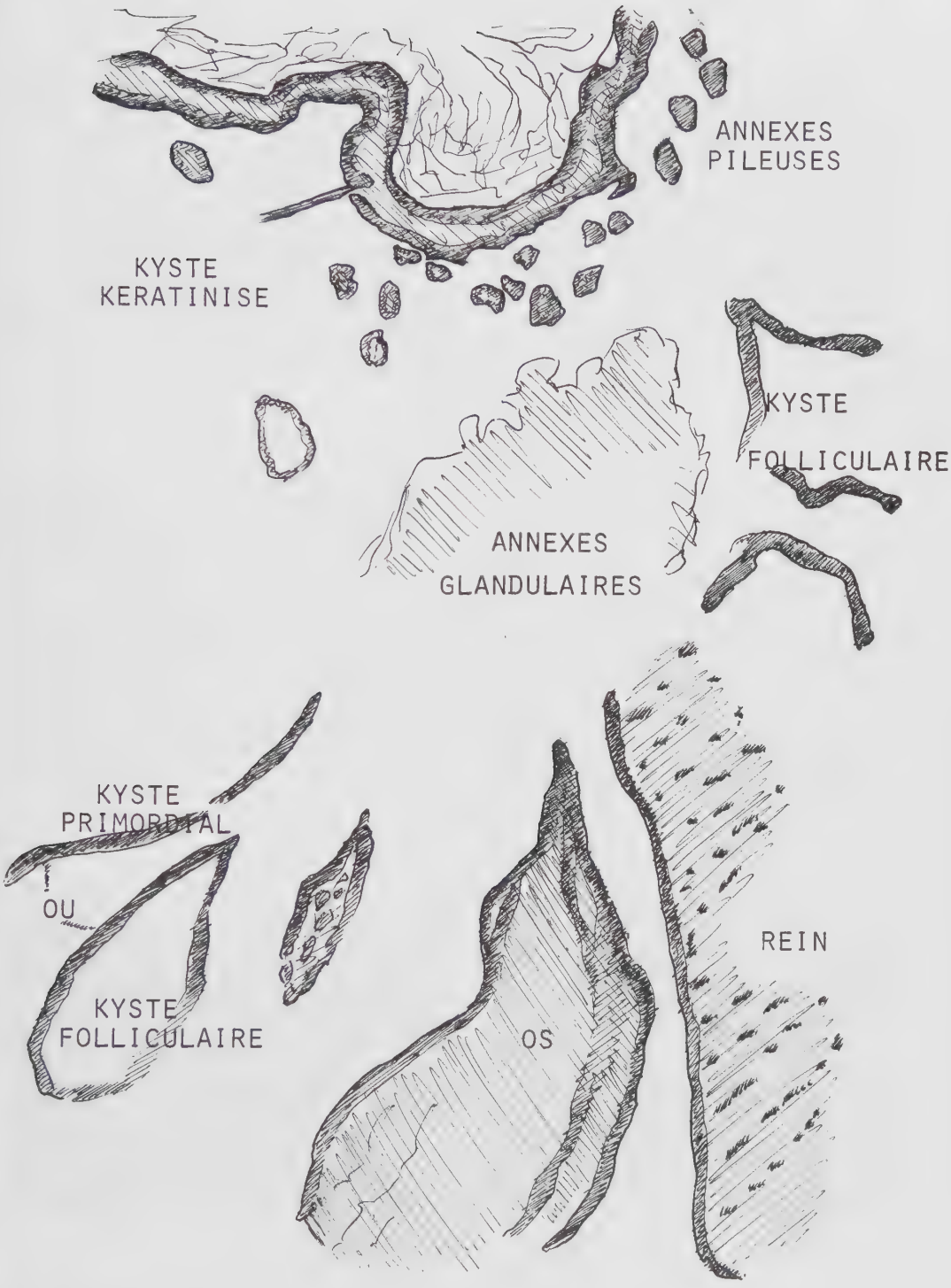
mais elle est contrôlée, dans une certaine mesure :

- par les facteurs d'environnement".

Ces images kystiques donnent lieu à des interprétations diverses :

- selon une explication histologique, elles sont le résultat de dédifférenciation cellulaire ou métaplasie cellulaire à partir de l'épithélium buccal ou des zones épithéliales périphériques de l'ébauche.

- selon une explication embryologique, elles peuvent être le résultat de l'action d'un inducteur mort ou altéré sur des tissus compétents qui réagissent suivant un processus d'évocation donnant non plus un ensemble de productions constituant un système cohérent (processus d'individuation), mais une organisation normale de second ordre dont la formation kystique est l'aboutissant.


ANNEXES
PILEUSES
KYSTE
KERATINISE
KYSTE
FOLLICULAIRE
ANNEXES
GLANDULAIRES
KYSTE
PRIMORDIAL
OU
KYSTE
FOLLICULAIRE
OS
REIN

Cliché 19

20	21
22	23
24	25

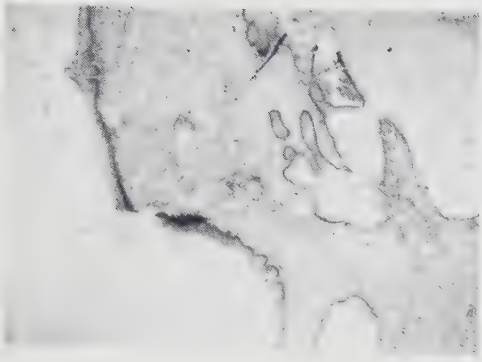
ACTION DE L'E D T A et du P T U

Clichés 20 - 22 - 23 - Formations kystiques

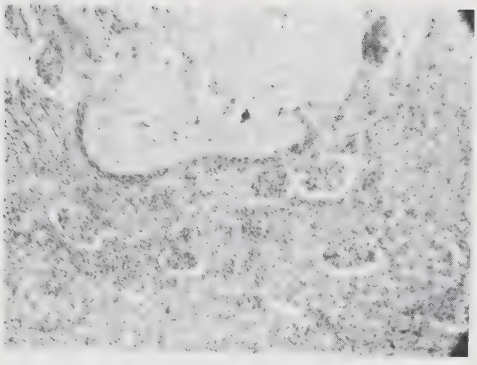
Cliché 21 - Os alvéolaire ayant évolué seul et refoulant le parenchyme rénal.

Cliché 24 - Thyroïde.
Parathyroïde
Formations lymphoïdes.

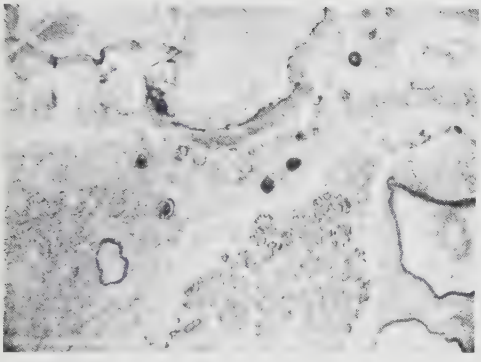
Cliché 25 - Parathyroïde (mitoses)



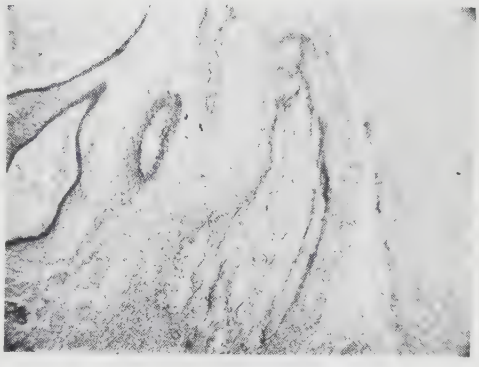
cliché 20



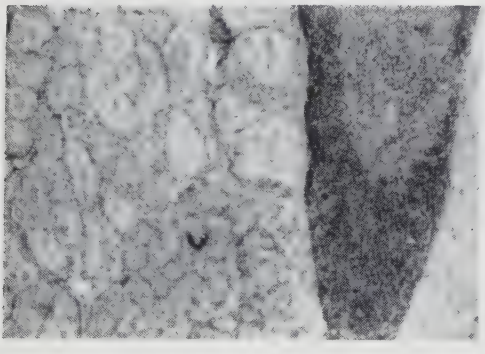
cliché 21



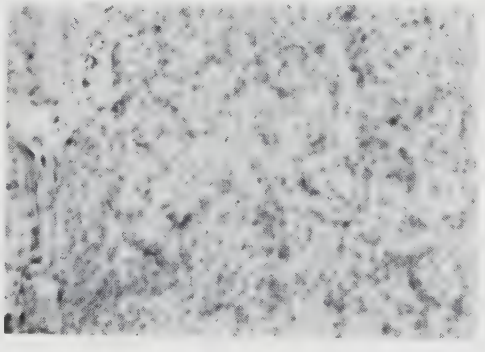
cliché 22



cliché 23



cliché 24



cliché 25

Enfin un temps préalable au développement effectif, temps de latence en greffe a été mis en évidence et évalué au cours de ces méthodes. Il témoigne de la nécessité d'une adaptation de la greffe sur le parenchyme rénal.

Il semblait difficile, quelquefois, de faire la part de ce qui revenait,

- soit à la métaplasie vraie,
- soit au temps de latence préalable pour que la greffe se développe.

Certaines greffes, qui tournent court, sont entourées d'une couronne lymphoplasmocytaire pouvant évoquer sinon un rejet (puisqu'il s'agit de syngénésiogreffes) du moins une réaction inflammatoire de type allergique.

Cette inflammation, trop faible pour altérer suffisamment la morphologie cellulaire, par des transformations histiocytaires par exemple, peut modifier profondément le milieu.

Il en résulterait une régression discrète, puis une régression apparente des caractères de différenciation acquis par certaines cellules qui retourneraient aux formes simples d'origine pour survivre.

Ceci est une hypothèse en faveur de l'action du milieu sur les transformations du tissu épithélial dentaire.

OBSERVATIONS EFFECTUEES CHEZ LES PORTEURS DE GREFFES .

Dans tous les cas nous avons observé :

au niveau de la thyroïde : par suite du blocage chimique de la sécrétion thyroïdienne, une augmentation

du poids de la thyroïde, une hyperplasie typique,

au niveau de l'hypophyse : une prolifération des cellules T. S. H.,

au niveau des parathyroïdes : une multiplication des cellules parathyroïdiennes qui, d'ovoïdes, deviennent rondes, de très nombreux capillaires sinusoïdes, de nombreuses figures de mitoses.

Appendues à l'ensemble histologique thyroparathyroïdien, on note le développement de formations lymphoïdes avec des centres germinatifs clairs et une couronne de lymphocytes.

F - TENTATIVE D'EXTRAPOLATION DE NOS OBSERVATIONS CHEZ L'ANIMAL A DES OBSERVATIONS FAITES CHEZ L'HOMME

1/ On retrouve, chez les fœtus humains qu'il nous a été possible d'examiner, des images montrant l'indépendance certaine de ces formations osseuses et cartilagineuses à l'égard des zones purement odontogènes ; et ce, chez un fœtus où l'élément épithélial n'est représenté que par la lame dentaire, et le mésenchyme par une papille mésenchymateuse un peu plus condensée.

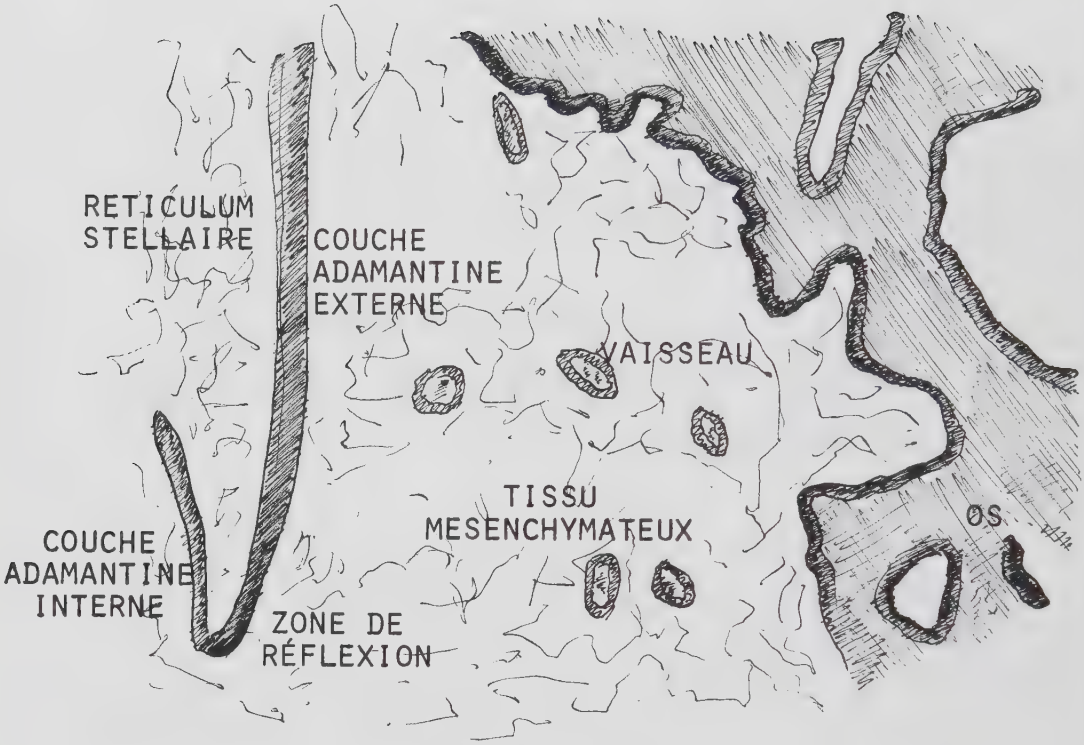
Il semble que soit confirmé ce que l'embryologie expérimentale a pu démontrer, c'est-à-dire comment d'une part, l'ectomésenchyme intervient dans la détermination de l'épithélium odontogène uniquement, c'est-à-dire comment des zones très limitées de l'épithélium buccal différenciées et aptes à induire des zones aussi limitées dans le mésenchyme sous-jacent, et d'autre part comment des tissus embryonnaires peuvent aussi être compétents pour développer leur histodifférenciation, puis leur morphodifférenciation définitives : ainsi l'os alvéolaire est destiné à enchasser des dents, mais il peut très bien ne se contenter que d'être un os basal, un os purement mandibulaire : l'os du cadavre ou l'os des anodontes, c'est-à-dire ce qui reste quand on a tout enlevé ....

2 / Nous avons retrouvé, dans nos conditions expérimentales (citées plus haut), des images concordant avec des troubles morphogénétiques rencontrés en pathologie humaine : nous voulons parler des améloblastomes.

En effet, au cours de notre expérimentation avec l'E. D. T. A. et le P. T. U., nous avons observé, dans l'aspect histologique de nos greffons perturbés par leur environnement endocrinien modifié, des aspects anatomopathologiques similaires.

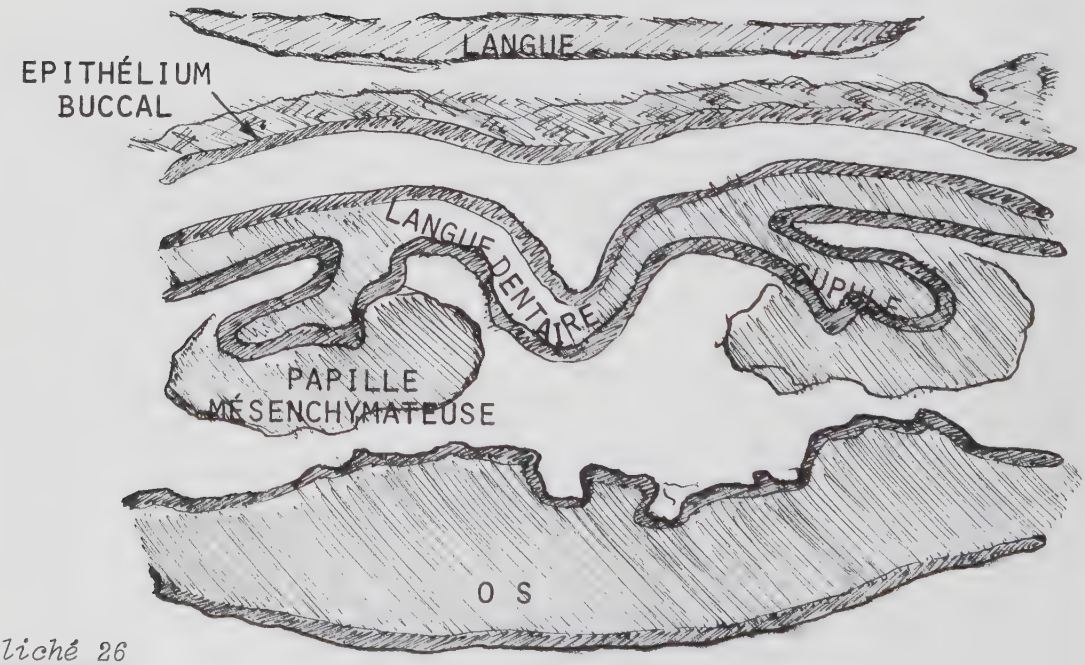
Dans les "améloblastomes dysodontoplastiques", ou mieux appelés "odontomes améloblastiques", le tissu épithélial est réduit à ses composants cellulaires ; par contre, le tissu mésenchymateux est, non seulement histodifférencié d'une manière nette (avec dentine et tubulidentimaires normalement agencés) mais morphodifférencié, puisque nous avons obtenu le développement d'incisives (très rarement) et de molaires (surtout) suffisamment bien développées pour être identifiées.

Ne faudrait-il pas, alors, envisager, que la lame dentaire, dans la région molaire, au niveau de l'angle mandibulaire n'induit un peu plus de mésenchyme qu'il ne faudrait, la partie épithéliale se dédifférenciant, à ce moment-là vers une forme épiblastique, stomodéale pure, à tendance kystique, tandis que la partie mésenchymateuse prolifère d'une manière désordonnée, essayant de produire des ébauches dentinaires isolées.

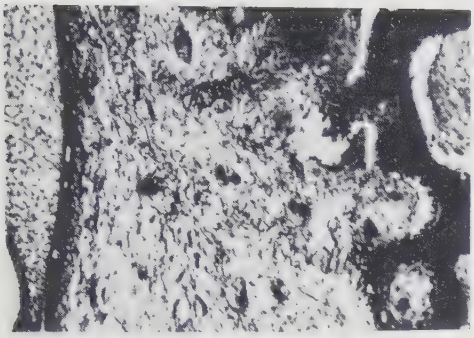


FŒTUS HUMAIN

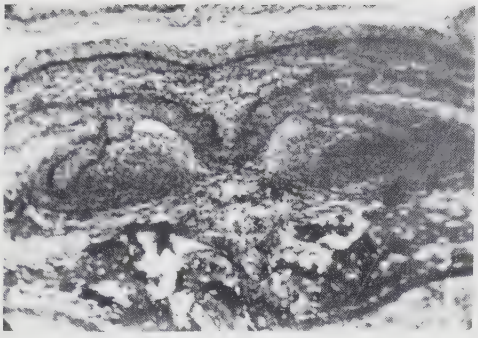
(2 à 3 mois)



Cliché 26

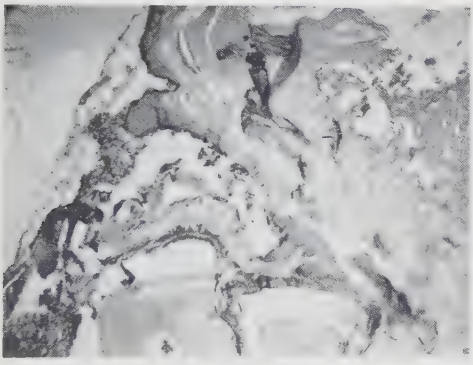


cliché 27

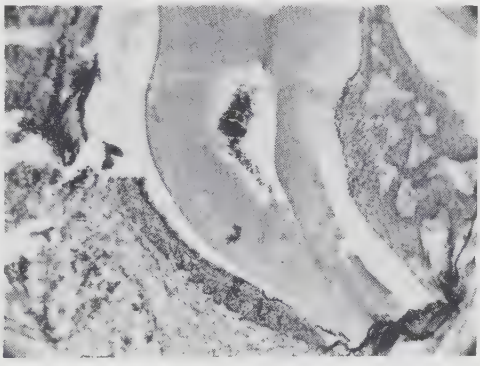


Embryons humains

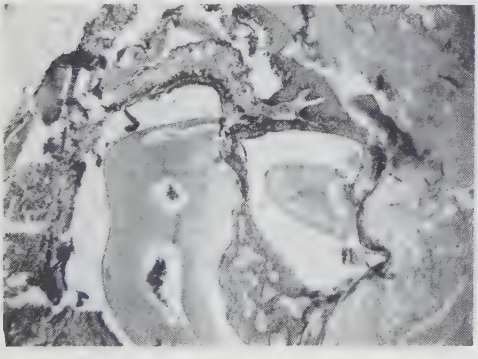
cliché 28



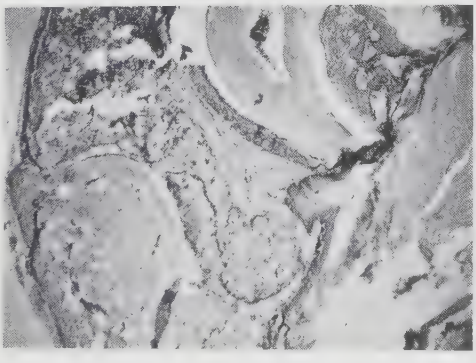
cliché 29



cliché 30



cliché 31



Aspects d'odontome améloblastique

cliché 32

G - C O N C L U S I O N S

Le métabolisme phosphocalcique ayant une place fondamentale dans les phénomènes de l'odontogénèse, nous avons voulu, par des méthodes expérimentales, étudier les répercussions de certaines de ses perturbations, en particulier au moyen de chélateurs calciques.

Dans ce but, nous avons, tout d'abord, administré ces substances à des rattes gestantes ce qui permet, éventuellement, d'évaluer les conséquences d'un tel traitement chez l'embryon au cours du développement "in utero".

Nous avons, également, mis en jeu des greffes bréphoblastiques de maxillaires de foetus sous la capsule rénale de rats adultes. Cette modalité expérimentale permet d'étudier l'influence des mêmes chélateurs, associés à des antéthyroïdiens, sur des mandibules en développement, soustraites à leur milieu normal et à la barrière placentaire.

L'expérimentation préliminaire portant sur l'action des chélateurs seuls sur des rattes gravides

n'a pas permis de mettre en évidence une action nette du produit de chélation sur l'odontogénèse des fœtus de rats. Il semble qu'il se produise, comme pour beaucoup de substances ingérées par l'organisme maternel, une dégradation du produit ou, tout au moins, une possibilité de barrage au niveau de la barrière placentaire.

Par contre, le développement d'ébauches dentaires, greffées sous la capsule rénale de rats (porteurs de greffes normaux ou traités) c'est-à-dire de cultures in vivo de mandibules de fœtus de rats prélevées à des stades différents de l'odontogénèse, nous a permis de constater plusieurs faits, concernant leur évolution, et l'intervention concomitante de produits destinés à la troubler :

a) Lors de la greffe à des rats normaux

Syngénésiogreffes : l'évolution des germes dentaires est souvent satisfaisantes.

Le comportement des zones odontogènes, in vivo, dépend de l'âge auquel on les explante :

- Lorsqu'elles sont au stade 0 , c'est-à-dire à l'état de zones présomptives totalement indifférenciées, elles n'évoluent pas,

- Lorsqu'elles sont parvenues au stade 1, caractérisé par le déclenchement de la prolifération de l'épiblaste stomodéal et de celle de la lame dentaire, elles sont capables de différenciation et d'évolutivité.

b) Lors de la greffe à des rats traités par l'E. D. T. A. et le P. T. U.

L'action simultanée des antithyroïdiens et des agents chélateurs a permis de troubler l'odontogénèse de mandibules de fœtus.

Cette expérimentation a permis de définir les facteurs principaux qui permettent un développement positif des greffons et une constance dans les figures d'odontogénèse permettant d'évaluer l'action de produits divers. Ces facteurs sont :

- génétiques, donc familiaux ; à cet égard, les syngénésiogreffes représentent un milieu immunologiquement favorable.

- endocriniens, surtout au niveau des paramètres réglant le métabolisme phosphocalcique.

- métaboliques et liés à un environnement du greffon actif et dont la richesse vasculaire permet la reprise de sa croissance la plus rapide possible.

Cette étude a permis aussi de tenter d'extrapoler nos résultats pour approcher la compréhension de certains troubles en pathologie humaine de l'amélogénèse et de l'odontogénèse qui, entre autres, dans les améloblastomes, sont suffisamment graves (ne serait-ce que par leurs récidives), pour que l'on essaie de mieux élucider les conditions de leur apparition.

Actuellement, les techniques de plus en plus fines permettent d'étudier l'organogénèse dentaire avec suffisamment de précision pour que les recherches futures s'orientent désormais vers une étude approfondie de stades encore plus précoces de l'odontogénèse, et vers l'examen d'éventuelles interactions tissulaires à des stades embryonnaires antérieurs à ceux couramment utilisés ; il s'agira d'avoir une connaissance plus épicritique des manifestations cellulaires qui se produisent au niveau des zones présomptives, pour en arriver à l'étude des propriétés des molécules et des phénomènes complexes de leur synthèse :

C'est un passionnant problème où l'embryologie causale rejoint la biologie moléculaire.

B I B L I O G R A P H I E

ADDISON W. H. F. and APPLETON J. L. - The structure and Growth of the Incisives Teeth of the Albino Rat.
Journ. Morph., 26 : 43-96 (1915).

BERARD R. - Etude du Développement en greffe sous la capsule rénale et en culture "in vitro" des ébauches dentaires du Rat prélevées aux premiers stades de l'odontogénèse. (Potentiels de différenciation. Formations Kystiques).
Thèse de Doctorat en Chirurgie Dentaire n° 76 (1970). Faculté de Médecine de Paris.

BERTRAND G. et BOUSSAGOL P. - Culture organotypique sur milieu artificiel d'ébauches dentaires de rat.
Soc. d'odont. et de stomat. de Bordeaux et du Sud-Ouest, 10 juin 1969.

BOUSSAGOL P. - Culture in vivo de maxillaires de fœtus de rats (action des chélateurs et des anti-thyroïdiens).
Bull. Int. Rech. Sc. Stomat., 12ème Congrès du G. I. R. S., 21 juin 1968.

BOUSSAGOL P., et BERTRAND G. - Culture in vivo de germes dentaires développés sur milieu artificiel et greffés sous la capsule rénale de rats (en préparation).

BOUYSSOU, M., CADENAT H. et PLANEL H. - Etude de certaines "constantes" et caractères physiologiques de l'incisive du Rat comme éléments comparatifs en pathologie expérimentale. Rev. odonto-stomat., 13 : 1, 2-18 (1955).

DULUC J. et MEUNIER J. - Hypophyse fœtale et odontogénèse. Etude expérimentale chez le rat. Rev. d'odonto. stomat., 15 : n° 31957.

FAUTREZ J. - Eléments d'embryologie causale. Ed. Gauthier-Villars, Paris (1967).

CRACIUN E. C. - La culture des tissus en biologie expérimentale. Masson, Paris, (1931).

FLEMING H. S. - La croissance homologue et hétérologue intra-oculaire des germes de dents transplantées. Journ. Dent. Res., 31 : 166-188 (1952).

FLEMING H. S. - L'influence retardée du méthyl cholen - thrène sur les germes de dents transplantées : une étude histopathogénique. Journ. Dent. Res., 31, 398 (1952).

FLEMING H. S. - The Osteogenic Tendisey of Dentine after Formation in Tooth Germ Transplants. Or. Surg., Or. Med. and Or Path., 6 : 11 - 15 (1953).

FLEMING H. S. - L'effet de l'acétate de cortisone cristallisé sur la croissance des transplants intra-oculaires de germes de dents. Journ. Dent. Res., 32 : 101 (1953).

FLEMING H. S. - L'effet de certaines concentrations de fluor (fluoride) sur l'émail et la dentine qui sont formés dans les transplants de germes de dents et études relatives. Journ. Dent. Res., 32 : 469 (1953).

FLEMING H. S. - Effet sur méthycholanthrène sur les transplants de germes de dents . Travaux complémentaires. Jour. Dent. Res., 33 , : 521 (1954).

FLEMING H. S. - Effet du 1, 2, 5, 6 dihenzanthracène sur la croissance de germes de dents transplantées.
Journ. Dent. Res., 33 : 657 (1954).

FLEMING H. S. - Observations concernant la pulpe dentaire dans les transplants de germes de dents.
Or. Surg., Or. Med. and Or. Path., 8 : 198 (1955).

FLEMING H. S. - Transplantation de germes de dents humaines sur l'animal.
Journ. Dent. Res., 34 : 329 (1955).

FLEMING H. S. - Experimental Transplantation of Teeth in Lower Animals.
Or. Surg., Or. Med. and Or. Path., 9 : (1956).

FLEMING H. S. - Growth and Development of Tooth Germ Homotransplants in Female Guinen Pigs Castrate.
Endocrinology., 59 ou 1 (?) : 128-129 (1956).

GALIEN L. - Problèmes et concepts de l'embryologie expérimentale.
Ed. Gallimard, Paris (1958).

GLASSTONE S. - The Development of Tooth Germs in vitro.
Journ. of Biol. Abstr. Philadelphie, 10 : n°1966 (1936).

GLASSTONE S. - Tissue Culture and Tooth Development.
Arch. of Oral Biol. sup. 9ème Congrès de l'O. R. C. A. PARIS (1962).

GLASSTONE S. - A comparative Study of the Development in vivo an in vitro of Rat and Rabit Molars.
Roy. Soc. of London, Procedings ser. B., 126 : 315-330 (1938).

GLASSTONE S. - Le développement des germes de dents partagés en deux dans la culture des tissus.
Journ. of Anat., 86 : (1952).

GLASSTONE S. - Etudes expérimentales sur la calcification des germes de dents in vitro.
Journ. of Dent. Res., 37 : 738 (1958).

GLASSTONE S. - La distribution de la phosphatase alcaline dans la dent normale de la dent transplantée chez les Rongeurs.
Brit. Dent. Journ., 105, (1958).

GROBSTEIN Cl. - Epithelio-mesenchymal Specificity in the Morphogenesis of Mouse Sub-mandibular Rudiments in vitro.
J. of Exp. Zool., 124 : 383-413 (1953).

GROBSTEIN Cl. - Differenciation : Environnemental Factors. Chemical and Cellular in "Cells and Tissues in Culture - Methods. Biology and Physiology".
1 Academic Press. 1965.

HAHN E. E. - The Capacity of Developing Tooth Germ Elements for Self Differenciation when Transplanted.
Journ. Dent. Res., 20 : 5 (1941).

HAY M. F. - The Development in vivo and in vitro of the Lower Incisor and Molars of the Mouse.
Arch. of Or. Biol., 3 : 86-109 (1961).

HERITIER M. - Etude expérimentale de la différenciation des Bourgeons dentaires chez l'embryon de Souris.
Thèse de Doctorat en Chirurgie Dentaire n°3
Université de Lille II. (1970).

HOUILLON Ch. - "Embryologie".
Ed. Herman. Paris (1967).

HUGUES S. - Experiments on the Development of Teeth in vitro.
Abstracts Arch. für Experiment. Zellf., besonders Gervebezuchtung, Iena 19 : 37 (1936).

JACOBSON A. G. - Inductive Processes in Embryonic Development.
Science, 152 : 25 - 34 (1966).

JOHNSON H. and AMENDOLA F. - Relative Hypertrophy of the Mouse's Right Kidney .
Growth ., 32 : 199 - 203 (1968).

KIRINO T. - On the Transplantation of the Tooth.
Jap. Journ. of Or. Biol.

KOCH W. E. - In vitro Differentiation of Tooth Rudiments of Embryonic Mice.
I. Transfilter Interaction of Embryonic Incisor Tissues.
J. of Exp. Zool., 155-170 (1967).

LOSEE F. L. - Method of Growing the Rat Tooth Germ in vitro Using Depression Slide.
U. S. Bureau Med. Surg. U. S. Naval Med. Bull. 41 : 758 - 63 (1943). Biol. Abstracts 18 n°1029.

Mac LOUGHLIN Cb. - Mesenchymal Influences on Epithelial Differentiation (Cell. diff. Symposia of the Soc. for exper.
Biology n° XVII, 359-385 (1963). At the University Press, Cambridge.

MAIN J. H. P. - Retention of Potential to Differenciate in Longterm Cultures of Tooth-germs.
Science, 152 : 778 - 780 (1966).

MAY R. M., - Les cellules embryonnaires.
Ed. Gallimard, Paris (1938).

MAY R. M., - La culture des tissus (Coll. Avenir de la Science). Ed. Gallimard Paris.

MAY R. M., - La greffe.
(Coll. Avenir de la Science). Ed. Gallimard Paris 1952.

METZ B. - Croissance -
in "Physiologie" de Ch. Kayser. Vol. 3. Ed. Flammarion. Paris, (1963).

MICHEL F. - Anatomie des germes dentaires et greffes de ceux-ci chez la souris sous la capsule du rein.
C. R. Ass. Anatomistes, 139 : 885-893 (1968).

NEWMANN B. M. - Making Tissues a Gelose.
Scientific American, New-York, 284-285 (1962).

POURTOIS M. - Contribution à l'étude des bourgeons dentaires chez la souris .
I : périodes d'induction et de morpho-différenciation,, d'élaboration organique et de minéralisation (1962). Arch. de Biol.

POURTOIS M. - Comportement en culture in vitro des ébauches dentaires de rongeurs prélevées aux stades de prédifférenciation.
J. Embryol. exp. morph., 12 , 391-405 (1964).

POURTOIS M. - Etude de la différenciation des odonto - blastes en culture in vitro.
Arch. de Biol., (1966).

POURTOIS M. - La fusion des crêtes palatines et son altération par quelques agents tératogènes.
Arch. de Biol., 79 : (1968).

SATO A. - The Cultivation of Teeth.
Jap. Journ. of Or. Biol.

SCHOUR I. - Noye's Oral Histology and Embryology (1953).

SCHOUR I. - Chapter on Experimental Dental Histophysiology. In Gordon's "Dental Science and Dental Art".
Lea and Febiger, Ed. Philadelphia, 53 : 104 (1938).

SCHOUR I. and MASSLER M. - The Teeth in the Rat in Laboratory Investigation by E. J. Farris and J. Griffith.
Lippinco C°, Ed. Philadelphia, 1949.

SCHOUR I. and VAN DYKE H. - Change in the Following Hypophysectomy.
I - Changes on the Incisives of the White Rat.
Amer. Journ. Anat., 50 : 397 - 433(1932).
II - Changes in the Molar of the White Rat.
Dent. Res. 14 : 69 - 91 (1934).

SCHOUR I. and MASSLER M. - The Rat in Laboratory Investigation.
(Farris and Griffith) chap. 6 "The teeth".

SENGEL Ph. - Recherches expérimentales sur la différenciation des germes plumaires et du pigment de la peau de l'embryon de poulet en culture in vitro.
Ann. des Sc. Nat. Zool., 11 : T. XX, 431-514 (1958).

SHAPIRO H. - Homotransplantation of Developing Tooth Buds in the Rat.

SZABO G. - Studies on the Cultivation of Teeth in vitro.
Journ. Anat., 88 : 1, 31-44 (1954).

SLAVKIN H. and BAVETTA L. - Organogenesis : Prolonged Differentiation and Growth of Tooth Primordia on the Chick Chorio Allantoic Membrane.
Experienta, 24 : 2, 192-194 (1968).

SLAVKIN H., BEIERLE J. and BAVETTA L. - Odontogenesis : Cell-cell Interaction in vitro.
Nature, 217 : 269 (1968).

TEN CATE G. - Considerations on the Problem of Differenciation and a Review of Immunochemical Studies on the Embryonic Brain and Ocular Lens. In "Méthodes nouvelles et embryologie". A. S. I. Edit. Hermann, Paris.

YAGI M. - Experimentalle Erforschung der Arsenfestigkeit gegen Zahnpulpamittels der Gewerbekultur.
Sei. I. Kwai Medical Journ. Tokyo (Abstr. Sec.) 56 : 14-16 (1937). (Orig. in Japonese p. 17 - 74).
Chemical Abstract 31-50343 (1937).

YUMIHURA S. - Auspflanzungsversuche mit Schneidezähnen (Kuninchen) Virchows.
Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin - Berlin, 254 : 17 - 55 (1925).

ED. BERGERET 2, rue Bergeret BORDEAUX T. 91.12.59